



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

“LA TERAPIA FOTODINAMICA”

Relatore: Prof. Gaudenzio Meneghesso

Laureanda: Linda Furlan

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

20 settembre 2022

Indice

| | |
|---|-----------|
| CAPITOLO 1: LA LUCE | 7 |
| 1.1 COMPOSIZIONE DELLA LUCE | 7 |
| 1.2 DUALISMO ONDA-PARTICELLA..... | 8 |
| 1.3 CRI: INDICE DI RESA CROMATICA | 9 |
| 1.4 TEMPERATURA DEL COLORE..... | 10 |
| CAPITOLO 2: PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO DELLA TERAPIA FOTODINAMICA | 12 |
| 2.1 CENNI STORICI | 12 |
| 2.2 INTRODUZIONE | 13 |
| 2.3 PRINCIPIO DELLA PDT | 13 |
| 2.4 MECCANISMO DI MORTE CELLULARE | 15 |
| 2.4.1 <i>Apoptosi</i> | 15 |
| 2.4.2 <i>Necrosi</i> | 16 |
| 2.4.3 <i>Autofagia</i> | 16 |
| 2.5 SORGENTI LUMINOSE | 16 |
| 2.6 FOTOSENSIBILIZZANTI | 18 |
| 2.6.1 <i>Fotosensibilizzanti di prima generazione</i> | 18 |
| 2.6.2 <i>Fotosensibilizzanti di seconda generazione</i> | 19 |
| 2.6.3 <i>Fotosensibilizzanti di terza generazione</i> | 20 |
| CAPITOLO 3: APPLICAZIONI NON ONCOLOGICHE DELLA TERAPIA FOTODINAMICA..... | 21 |
| 3.1 MALATTIE DERMATOLOGICHE | 21 |
| 3.1.1 <i>Acne</i> | 21 |
| 3.1.2 <i>Verruche</i> | 22 |
| 3.1.3 <i>Fotoinvecchiamento</i> | 22 |
| 3.1.4 <i>Psoriasi</i> | 23 |
| 3.1.5 <i>Malformazioni vascolari</i> | 23 |
| 3.1.6 <i>Irsutismo</i> | 24 |
| 3.1.7 <i>Cura di ferite</i> | 25 |
| 3.2 OFTALMOLOGIA..... | 26 |
| 3.2.1 <i>Corioretinopatia sierosa centrale</i> | 26 |
| 3.2.2 <i>Neovascolarizzazione corneale</i> | 27 |
| 3.2.3 <i>Degenerazione maculare legata all'età</i> | 27 |
| 3.3 MALATTIE DENTALI | 28 |
| 3.3.1 <i>Paradontite</i> | 28 |
| 3.3.2 <i>Lichen planus orale</i> | 28 |
| 3.4 MALATTIE SCHELETRICHE | 29 |
| 3.4.1 <i>Artrite reumatoide</i> | 29 |
| 3.4.2 <i>Sinovite</i> | 29 |
| 3.5 MALATTIE GASTROINTESTINALI | 30 |
| 3.5.1 <i>Malattia di Chron</i> | 30 |
| 3.5.2 <i>Gastrite o colite mediata da batteri</i> | 30 |
| 3.6 MALATTIE RESPIRATORIE..... | 30 |
| 3.6.1 <i>Polmonite associata al ventilatore</i> | 30 |
| 3.6.2 <i>COVID-19</i> | 31 |
| CAPITOLO 4: LA TERAPIA FOTODINAMICA PER LA CURA DEL CANCRO..... | 32 |
| 4.1 INTRODUZIONE | 32 |
| 4.2 COMPONENTI PRINCIPALI | 32 |
| 4.3 TUMORI DELLA PELLE | 34 |
| 4.3.1 <i>Morbo di Bowen</i> | 34 |
| 4.3.2 <i>Carcinoma delle cellule basali (BCC)</i> | 35 |
| 4.4 TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO | 36 |
| 4.4.1 <i>Papilloma virus</i> | 38 |

| | |
|--|-----------|
| 4.5 TUMORI DELL'APPARATO DIGERENTE | 39 |
| 4.5.1 <i>Esofago di Barrett</i> | 39 |
| 4.5.2 <i>Cancro esofageo</i> | 40 |
| 4.5.3 <i>Tumori nel tratto gastrointestinale</i> | 41 |
| 4.6 TUMORI DELL'APPARATO RESPIRATORIO | 42 |
| 4.6.1 <i>Carcinoma polmonare centrale in fase iniziale</i> | 42 |
| 4.6.2 <i>Tumori maligni stenotici delle vie respiratorie</i> | 43 |
| 4.6.3 <i>Lesione pleurica primaria e metastatica</i> | 43 |
| 4.7 TUMORE DELLA VULVA | 44 |
| 4.8 TUMORI DELL'APPARATO URINARIO | 45 |
| 4.8.1 <i>Cancro della prostata</i> | 45 |
| 4.8.2 <i>Cancro della vescica</i> | 47 |
| 4.9 TUMORI CEREBRALI | 48 |
| CONCLUSIONI | 51 |

Introduzione

La terapia fotodinamica (PDT) è una forma di fototerapia che coinvolge la luce e una sostanza chimica fotosensibilizzante, utilizzata in combinazione con l'ossigeno molecolare, per provocare la morte cellulare.

La terapia fotodinamica viene utilizzata da molti anni per trattare una vasta gamma di condizioni mediche, tra cui la degenerazione maculare legata all'età, la psoriasi, l'aterosclerosi, l'acne e ha mostrato una certa efficacia nei trattamenti antivirali.

Negli ultimi anni, questo tipo di terapia è stata testata e clinicamente approvata per il trattamento di tumori maligni: studi clinici hanno rivelato, infatti, che la terapia fotodinamica può essere curativa, in particolare nei tumori in fase iniziale. Può prolungare la sopravvivenza nei pazienti con tumori inoperabili e migliorare significativamente la qualità della vita.

Buoni risultati terapeutici e la possibilità dell'applicazione parallela della PDT con altre terapie la rendono più comunemente utilizzata in molti campi della medicina.

Inoltre, la terapia fotodinamica è ben tollerata dai pazienti a causa della sua azione selettiva.

I protocolli fotodinamici sono indolori e la semplicità della loro applicazione consente l'uso ambulatoriale.

Nonostante il successo della PDT, nuovi composti e metodi innovativi sono ancora in fase di ricerca e sono necessari per migliorare l'uso efficace della terapia fotodinamica in oncologia clinica. Studi precedenti hanno portato ad una significativa estensione delle possibili applicazioni e combinazioni della terapia fotodinamica contro le cellule tumorali.

Capitolo 1: la luce

1.1 Composizione della luce

La luce o luce visibile è una radiazione elettromagnetica all'interno della porzione dello spettro elettromagnetico che viene percepita dall'occhio umano. La luce visibile è solitamente definita come avente lunghezze d'onda nell'intervallo tra i 400-700 nanometri (nm), corrispondenti a frequenze di 420-750 terahertz, tra l'infrarosso e l'ultravioletto.

In fisica, il termine "luce" può riferirsi più in generale alla radiazione elettromagnetica di qualsiasi lunghezza d'onda, visibile o meno. In questo senso, anche i raggi gamma, i raggi X, le microonde e le onde radio sono luce. La sua velocità nel vuoto, 299 792 458 metri al secondo (m/s), è una delle costanti fondamentali della natura.

Come forma di radiazione elettromagnetica, la luce ha proprietà in comune sia con le onde che con le particelle. Può essere pensato come un flusso di minuscoli pacchetti di energia irradiati a frequenze variabili in un moto ondosio. Ogni dato fascio di luce ha valori specifici di frequenza, lunghezza d'onda ed energia ad esso associati.

La frequenza, che è il numero di onde che passano un punto fisso nello spazio in un'unità di tempo, è comunemente espressa in unità di hertz ($1 \text{ Hz} = 1 \text{ ciclo al secondo}$).

La lunghezza d'onda è la distanza tra i punti corrispondenti di due onde consecutive ed è spesso espressa in unità di metri, ad esempio nanometri ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ metri}$).

L'energia di un fascio di luce può essere paragonata a quella posseduta da una piccola particella che si muove alla velocità della luce.

Il nome fotone, usato per la più piccola quantità di luce di una data lunghezza d'onda, ha lo scopo di comprendere questa dualità, comprese le caratteristiche delle onde e delle particelle inerenti alla meccanica delle onde e alla meccanica quantistica. L'energia di un fotone è spesso espressa in unità di elettronvolt ($1 \text{ eV} = 1,602 \times 10^{-12} \text{ erg}$); è direttamente proporzionale alla frequenza e inversamente proporzionale alla lunghezza d'onda.

A lunghezze d'onda più corte lo spettro elettromagnetico si estende alla regione della radiazione ultravioletta e continua attraverso raggi X, raggi gamma e raggi cosmici. Appena oltre l'estremità rossa dello spettro ci sono i raggi di radiazione infrarossa a onde più lunghe (che possono essere percepiti come calore), le microonde e le onde radio.

La radiazione di una singola frequenza è chiamata monocromatica. Quando questa frequenza rientra nell'intervallo dello spettro visibile, la percezione del colore prodotta è quella di una tonalità satura.

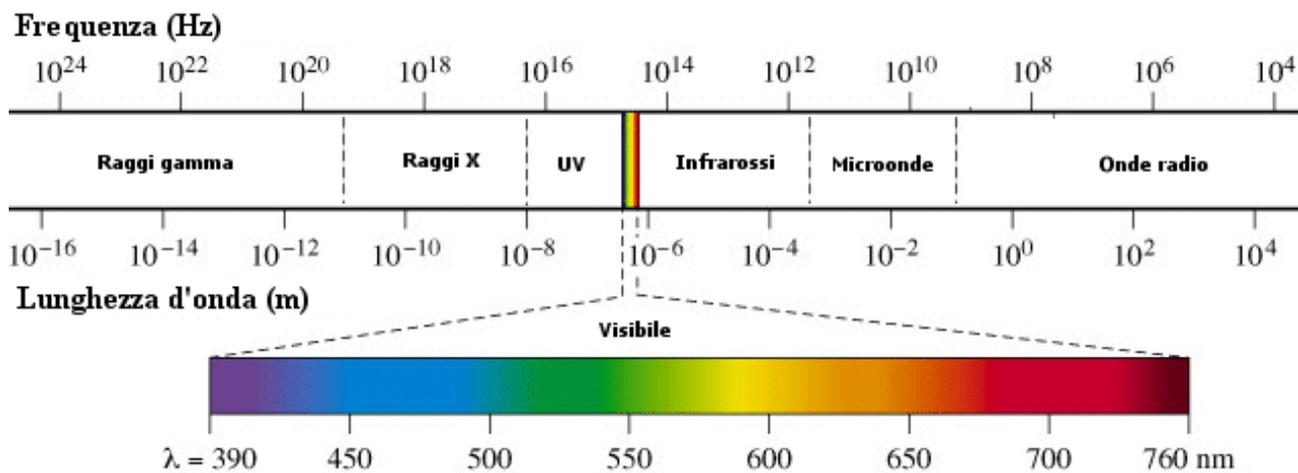


Figura 1.1 lo spettro elettromagnetico

1.2 Dualismo onda-particella

La radiazione elettromagnetica è caratterizzata dal cosiddetto “dualismo onda-particella”, essa infatti ha duplice natura, sia ondulatoria che particellare.

La luce, infatti, mostra un comportamento ondulatorio in fenomeni come la diffrazione e l’interferenza (esperimento di Young) e un comportamento particellare nell’effetto fotoelettrico.

Il dibattito sulla natura della luce nacque nel XVII secolo in seguito alla contrapposizione fra la teoria corpuscolare di Newton e la teoria ondulatoria di Huygens.

Nel 1801, Young fece l’esperimento della doppia fenditura in cui venne dimostrata la natura ondulatoria della luce.

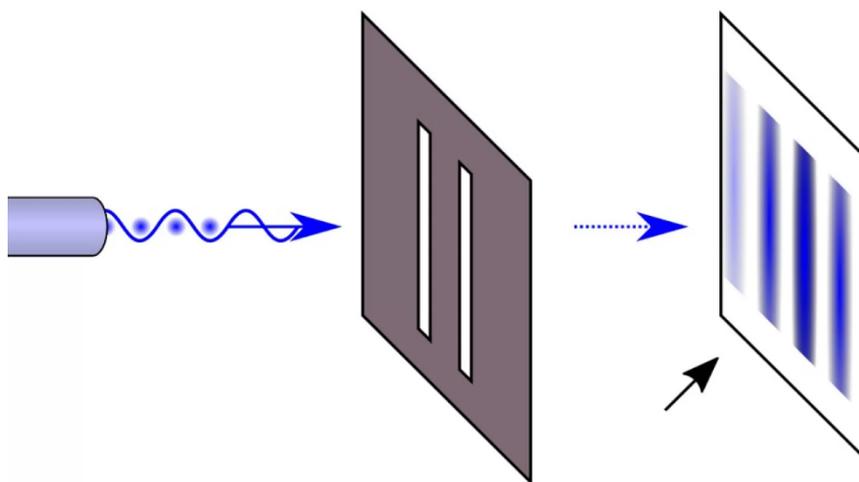


Figura 1.2 Esperimento della doppia fenditura di Young

Con le equazioni di Maxwell si comprese, invece, che la luce visibile è solo una parte dello spettro delle onde elettromagnetiche.

Nel 1900, Planck, studiando lo spettro di emissione di un corpo nero, ipotizzò che l'interazione tra il campo elettromagnetico e la materia avvenisse mediante l'emissione o l'assorbimento di pacchetti d'energia discreti, chiamati quanti.

Il modello ondulatorio della luce, affermatosi nel corso dell'Ottocento, sembrava ancora corretto agli inizi del Novecento, ma nel 1905, Einstein giustificò l'effetto fotoelettrico postulando l'esistenza di quanti di luce, "pacchetti" indivisibili e discreti di energia che saranno successivamente chiamati fotoni. Tale lavoro identificava quindi in un ente fisico (*quanto di luce*) il concetto puramente teorico (*quanto di energia*) introdotto da Planck. Nel lavoro compariva, inoltre, l'equazione di Planck che lega l'energia E di un fotone alla frequenza ν .

$$E = h \nu \quad (1.1)$$

Dove h è la costante di Planck.

1.3 CRI: Indice di resa cromatica

L'indice di resa cromatica (CRI) è una misura quantitativa della capacità di una sorgente luminosa di rivelare fedelmente i colori di vari oggetti rispetto a una sorgente luminosa naturale o standard. È definito dalla Commissione internazionale per l'illuminazione (CIE) come segue: ***Resa cromatica: effetto di un illuminante sull'aspetto cromatico degli oggetti mediante confronto conscio o subconscio con il loro aspetto cromatico sotto un illuminante di riferimento o standard.***

Il CRI è determinato dallo spettro della sorgente luminosa. Una lampada a incandescenza ha uno spettro continuo, mentre una lampada fluorescente ha uno spettro di linea discreto ciò implica che la lampada a incandescenza ha il CRI più alto.

Numericamente, il più alto valore CRI_{possibile} è 100 e verrebbe dato solo a una sorgente il cui spettro è identico allo spettro della luce diurna, molto vicino a quello di un corpo nero (le lampade ad incandescenza sono effettivamente corpi neri), scendendo a valori negativi per alcune sorgenti luminose. L'illuminazione al sodio a bassa pressione ha un CRI negativo; le luci fluorescenti vanno da circa 50 per i tipi base, fino a circa 98 per il miglior tipo multi-fosforico. I tipici LED di colore bianco hanno un CRI di 80 o più, mentre alcuni produttori affermano che i loro LED raggiungono un CRI fino a 98.

Il CRI non è un buon indicatore per l'uso nella valutazione visiva delle sorgenti luminose, in particolare per le sorgenti inferiori a 5000 kelvin (K).

Il CRI viene calcolato confrontando la resa cromatica della sorgente di prova con quella di una sorgente "perfetta". Quest'ultima è un radiatore a corpo nero per sorgenti con temperature di colore inferiori a 5000 K. L'adattamento cromatico dovrebbe essere eseguito in modo che vengano confrontate quantità simili.

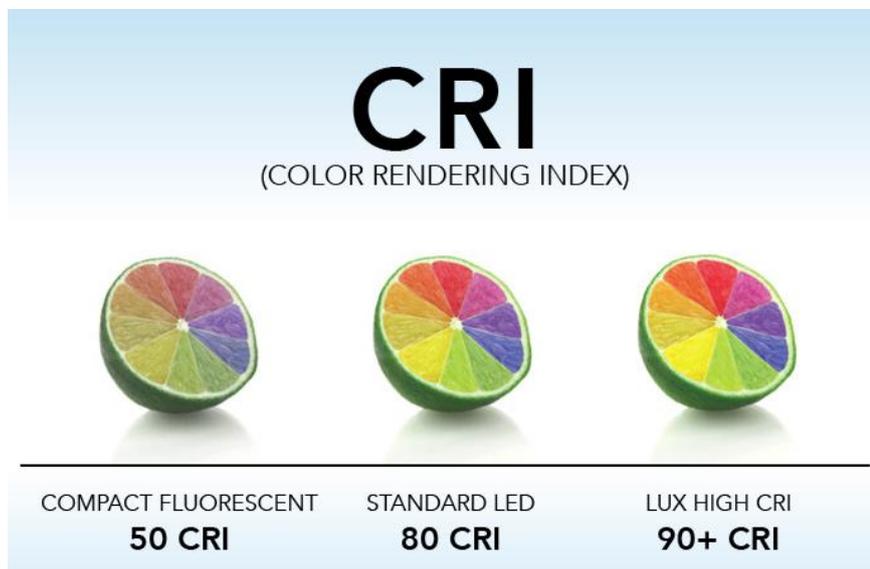


Figura 1.3 *Aspetto cromatico al variare del CRI*

1.4 Temperatura del colore

La temperatura del colore è il colore della luce emessa da un corpo opaco e non riflettente idealizzato a una particolare temperatura misurata in kelvin. La scala della temperatura del colore viene utilizzata per classificare il colore della luce emessa da altre sorgenti luminose indipendentemente dalla loro temperatura.

La temperatura del colore è una caratteristica della luce visibile che ha importanti applicazioni nell'illuminazione, nella fotografia, nella videografia, nell'editoria, nella produzione, nell'astrofisica, nell'orticoltura e in altri campi. In pratica, la temperatura del colore è significativa solo per le sorgenti luminose che in realtà corrispondono al colore di qualche corpo nero, cioè la luce in un intervallo che va dal rosso all'arancione o dal giallo al bianco o dal bianco al bluastro. Non ha senso parlare della temperatura del colore, ad esempio, di una luce verde o viola. La temperatura del colore è convenzionalmente espressa in kelvin.

Le temperature di colore superiori a 5000 K sono chiamate "colori freddi" (bluastri), mentre le temperature di colore più basse (2700-3000 K) sono chiamate "colori caldi" (giallastri).

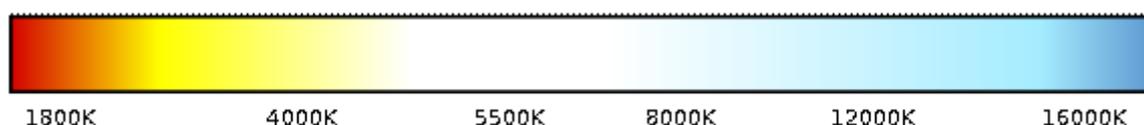


Figura 1.4 *Spettro cromatico al variare della temperatura*

Il picco spettrale della luce di colore caldo è più vicino all'infrarosso e la maggior parte delle sorgenti di luce naturale di colore caldo emette una significativa radiazione infrarossa.

La temperatura di colore della radiazione elettromagnetica emessa da un corpo nero ideale è definita come la sua temperatura superficiale in kelvin. Ciò consente di definire uno standard con cui confrontare le sorgenti luminose.

Nella misura in cui una superficie calda emette radiazione termica ma non è un radiatore a corpo nero ideale, la temperatura di colore della luce non è la temperatura effettiva della superficie. La luce di una lampada a incandescenza si avvicina a un radiatore a corpo nero ideale, quindi la sua temperatura di colore è essenzialmente la temperatura del filamento. Così una temperatura relativamente bassa emette un rosso opaco e una temperatura elevata emette il quasi bianco della tradizionale lampadina a incandescenza.

Lo spettro luminoso emesso da un corpo nero presenta un picco di emissione a una certa lunghezza d'onda, determinata, in base alla legge di Wien, dalla sua temperatura.

$$\lambda_{max} = \frac{b}{T} \quad (1.2)$$

Dove:

- λ_{max} è la lunghezza d'onda espressa in metri in corrispondenza della quale il corpo radiante, supposto ideale, emette la massima radiazione, vale a dire emette la massima potenza (per unità di superficie);
- T è la temperatura assoluta, in kelvin, della sorgente (corpo nero);
- b viene detta costante dello spostamento di Wien ($b = \frac{1}{5} c_2$ dove $c_2=1,44$ cm K ed è detta seconda costante di radiazione).

Molte altre sorgenti luminose, come lampade fluorescenti LED emettono luce principalmente da processi diversi dalla radiazione termica. Ciò significa che la radiazione emessa non segue la forma di uno spettro di corpo nero. A queste sorgenti viene assegnata quella che è nota come temperatura di colore correlata (CCT). CCT è la temperatura del colore di un radiatore a corpo nero che, per la percezione del colore umano, corrisponde più da vicino alla luce della lampada. Poiché tale approssimazione non è richiesta per la luce a incandescenza, il CCT per questo tipo di luce è semplicemente la sua temperatura non regolata, derivata dal confronto con un radiatore a corpo nero.

Capitolo 2: principio di funzionamento della terapia fotodinamica

2.1 Cenni storici

Le origini della luce come terapia in medicina e chirurgia sono tracciate dall'antichità ai giorni nostri. La fototerapia iniziò nell'antica Grecia, Egitto e India, ma scomparve per molti secoli, venendo riscoperta dalla civiltà occidentale solo all'inizio del XX secolo attraverso il danese Niels Finsen e i tedeschi Oscar Raab e Herman von Tappeiner. La scoperta della capacità di localizzazione tumorale dell'ematoporfirina, insieme al suo effetto fototossico sulle cellule tumorali, ha portato allo sviluppo della terapia fotodinamica, uno strumento promettente nel trattamento moderno del cancro.

I primi usi della luce come agente terapeutico risalgono a molti secoli fa. Era usato da egiziani, cinesi e indiani nel trattamento di molte malattie tra cui vitiligine, rachitismo, psoriasi, cancro della pelle e persino psicosi. Uno dei primi rapporti noti del sole come agente terapeutico era l'elioterapia, introdotta dai greci 3000 anni fa.

Erodoto, il famoso medico del II secolo a.C. era il padre dell'elioterapia. Il suo insegnamento sottolineava l'utilità dell'esposizione al sole per il ripristino della salute. Il culto del sole era la base di molte antiche religioni in Europa, Asia e nelle Americhe e questo potrebbe aver avuto tanto a che fare con le proprietà curative del sole quanto con la loro importanza per l'agricoltura. Con l'avvento del cristianesimo sia il culto del sole che l'uso della luce solare come modalità di guarigione vennero considerati pratiche pagane, sebbene continuassero in molte forme.

Non è stato fino alla fine del XVIII secolo che gli effetti benefici dell'esposizione al sole sono stati ristabiliti come terapia efficace per il rachitismo.

Un medico del XIX secolo, Cauvin, dichiarò nel 1815 che "la luce solare è un agente curativo per scrofola, rachitismo, scorbuto, reumatismi, paralisi, gonfiori e idropisia e debolezza muscolare".

La fototerapia è stata sviluppata in una scienza e resa popolare dal medico danese Niels Finsen che ha introdotto l'uso della fototerapia ad arco di carbonio per il lupus vulgaris e ha vinto il premio Nobel nel 1903 per il suo lavoro.

Finsen è nato nelle Isole Faroe e il suo interesse per i contrasti di luce e buio nel Circolo Polare Artico lo ha portato a studiare gli effetti della luce sugli organismi viventi.

Finsen condusse esperimenti sulla luce e pubblicò un articolo nel 1893 sul trattamento del vaiolo con luce rossa, che impediva la suppurazione di pustola. Più tardi scoprì che i raggi

attinici erano responsabili della proprietà battericida della luce solare e questo gli permise di sviluppare un metodo di trattamento del lupus vulgaris con i raggi ultravioletti.

Il Finsen Light Institute è stato fondato a Copenaghen nell'aprile del 1890 ed è ancora una struttura attiva. La principessa Alessandra, moglie del futuro Edoardo VII, fu responsabile dell'introduzione della scoperta del suo connazionale in Inghilterra. All'inizio del secolo stava incoraggiando i medici ad applicare la fototerapia al London Hospital, di cui era presidente. Una targa alla base di una statua della regina Alessandra commemora il suo contributo.

2.2 Introduzione

La terapia fotodinamica (PDT) è una forma di terapia moderna e non invasiva, utilizzata nel trattamento di malattie non oncologiche e tumori di vario tipo e luogo. Buoni risultati terapeutici e la possibilità dell'applicazione parallela della PDT con altre terapie la rendono più comunemente utilizzata in molti campi della medicina. La terapia fotodinamica è stata utilizzata con successo in dermatologia, oncologia, ginecologia e urologia.

La terapia fotodinamica si basa sull'applicazione locale o sistemica di un composto fotosensibile, il fotosensibilizzante (PS).

Le molecole fotosensibilizzanti assorbono la luce della lunghezza d'onda appropriata, avviando i processi di attivazione che portano alla distruzione selettiva delle cellule maligne.

La terapia fotodinamica è ben tollerata dai pazienti a causa della sua azione selettiva. I protocolli fotodinamici sono indolori e la semplicità della loro applicazione consente l'uso ambulatoriale.

La PDT è utilizzata anche nel trattamento dell'infiammazione cronica ed è un'alternativa interessante nel trattamento delle infezioni batteriche resistenti ai farmaci.

Numerosi studi che indicano l'uso di fotosensibilizzanti in oncologia sono stati condotti negli ultimi decenni. Nonostante il successo della PDT, nuovi composti e metodi innovativi sono ancora in fase di ricerca e sono necessari per migliorare l'uso efficace della terapia fotodinamica in oncologia clinica. Studi precedenti hanno portato ad una significativa estensione delle possibili applicazioni e combinazioni della terapia fotodinamica contro le cellule tumorali.

2.3 Principio della PDT

La terapia fotodinamica (PDT) è una modalità di trattamento che combina i processi fotofisici e fotochimici per produrre effetti biologici. Inizialmente un fotosensibilizzante (PS) viene eccitato dalla luce e, in seguito, tramite delle reazioni fotochimiche, reagisce con substrati cellulari o ossigeno molecolare portando alla morte delle cellule. Di solito, il PS nello stato fondamentale ha due elettroni con spin opposti nell'orbitale molecolare a bassa energia.

Quando viene assorbita la luce, uno di questi elettroni si eccita, comportando il passaggio dall'orbitale molecolare a bassa energia all'orbitale molecolare ad alta energia senza cambiare il suo spin. Questo è chiamato *singlet excited state* e il fotosensibilizzante, in questo stato, non può partecipare a reazioni con substrati cellulari poiché la sua vita è molto breve, da nano a pico secondi. Per tornare allo stato fondamentale, il fotosensibilizzante eccitato irradia energia sotto forma di luce (fluorescenza) o subisce un decadimento non radioattivo rilasciando energia termica attraverso la conversione interna (IC). Altrimenti, il *singlet excited state* può spontaneamente subire l'incrocio intersistema (ISC) in cui lo spin dell'elettrone eccitato si inverte per formare un *triplet state* eccitato relativamente più longevo. Il fotosensibilizzante nel *triplet state* dissipa anche la sua energia mediante processi radioattivi (fosforescenza) o non radioattivi (rilascio di energia sotto forma di calore) per tornare allo stato fondamentale.

Durante la PDT all'interno dell'ambiente biologico, il *triplet state* eccitato reagisce direttamente con i substrati cellulari mediante il trasferimento di elettroni. Infine, produce prodotti ossigenati (reazione di tipo I) o trasferisce energia all'ossigeno molecolare portando alla generazione di *singlet oxygen* altamente reattivo ($^1\text{O}_2$) (reazione di tipo II). Il *singlet oxygen* è considerato la specie più dannosa in quanto reagisce con molecole biologiche come lipidi insaturi, α amminoacidi di proteine (triptofano, istidina, metionina) che sono componenti principali delle membrane cellulari e nucleari.

In altre parole, la morte cellulare nella terapia fotodinamica è mediata da due tipi di reazioni fotochimiche. La reazione di tipo I comporta il trasferimento di elettroni fotoindotti dal *triplet state* ai substrati cellulari. La reazione di tipo II, invece, comporta il trasferimento elettronico di energia di eccitazione dal *triplet state* all'ossigeno molecolare.

Pertanto, i fotosensibilizzanti possono uccidere le cellule tumorali usando la reazione di tipo I o di tipo II o utilizzando contemporaneamente entrambi i tipi di meccanismi di reazione.

Il fotosensibilizzante nel *singlet excited state* non può partecipare alle reazioni con substrati cellulari poiché la sua vita è molto breve (va da nano a pico secondi), mentre il fotosensibilizzante nel *triplet state* ha una durata relativamente più lunga (che va da micro a milli secondi) perciò può eseguire in modo efficiente queste reazioni.

Quindi, teoricamente il PS, che può produrre un'elevata resa quantistica con una maggiore durata e un'elevata resa quantistica di *singlet oxygen*, è considerato efficiente per la terapia fotodinamica.

Il potenziale del fotosensibilizzante dipende anche dalle sue proprietà spettrali. Il PS che assorbe a lunghezze d'onda più lunghe (vicino infrarosso, NIR), dove la penetrazione tissutale della luce è maggiore, può raggiungere un'elevata efficienza PDT.

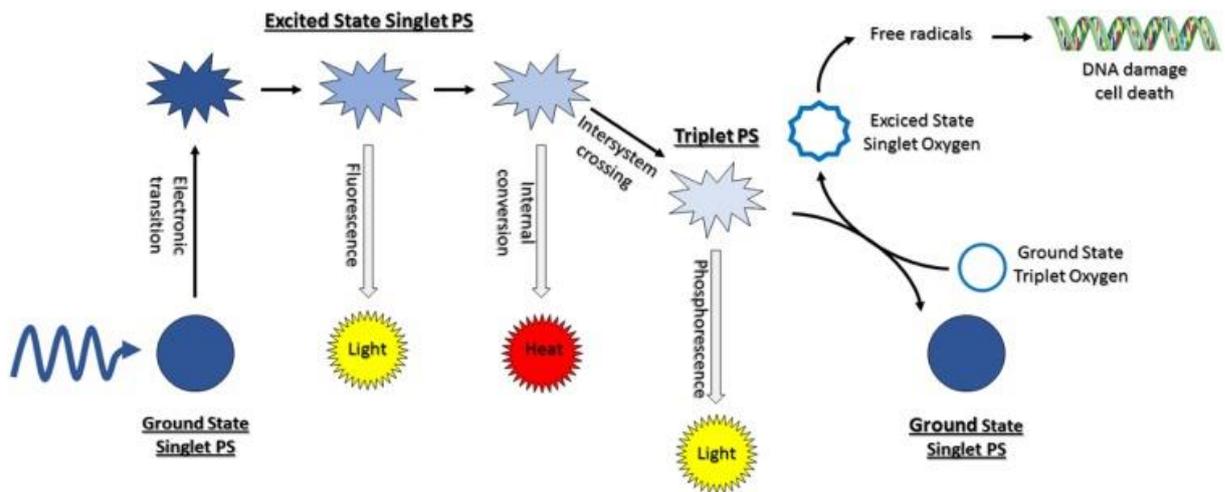


Figura 2.1 Meccanismo della reazione fotodinamica.

2.4 Meccanismo di morte cellulare

Comprendere il meccanismo della terapia fotodinamica è fondamentale nella progettazione di potenziali fotosensibilizzanti e di protocolli di esecuzione efficienti. La PDT uccide le cellule tumorali direttamente per vie apoptotiche e non apoptotiche (necrosi, autofagia) e indirettamente danneggiando la vascolarizzazione tumorale che fornisce nutrienti e ossigeno alle cellule tumorali. La PDT può anche suscitare una risposta immunitaria attraverso i meccanismi sopra menzionati e offrire una protezione a lungo termine dal cancro. Questi meccanismi sono indotti da diverse vie di segnalazione a seconda del tipo di fotosensibilizzante e del protocollo utilizzato, del dosaggio e della localizzazione del PS, del genotipo delle cellule sottoposte a PDT, del livello di ossigeno ecc. I fotosensibilizzanti localizzati nei mitocondri è probabile che manifestino apoptosi mentre quelli localizzati nella membrana plasmatica e nei lisosomi causano necrosi.

2.4.1 Apoptosi

Le caspasi sono una famiglia di enzimi della classe proteasi che causano la morte cellulare durante l'apoptosi. Nelle prime fasi dell'apoptosi si verificano la condensazione della cromatina e la frammentazione nucleare. Il fattore di frammentazione del DNA, la DNAasi e alcune altre endonucleasi sono attivate dalle caspasi per provocare la scissione del DNA.

La presenza di frammenti di DNA a doppio filamento di lunghezza 180-200bp è il segno distintivo dell'apoptosi nel nucleo.

Le cellule apoptotiche iniziano a perdere contatti con le cellule vicine e iniziano a formare sporgenze delle membrane plasmatiche chiamate blebs. Le cellule si restringono e, infine, i

blebs si separano formando corpi apoptotici. Questi corpi apoptotici, densamente imballati con organelli cellulari e frammenti nucleari, vengono ingeriti dalla fagocitosi delle cellule vicine.

2.4.2 Necrosi

Nella necrosi precoce, la membrana cellulare diventa permeabile e consente il passaggio di piccole molecole cariche, che normalmente non possono attraversare la membrana cellulare. Gli organelli cellulari si dilatano e i ribosomi vengono separati dal reticolo endoplasmatico. Nelle fasi successive della necrosi i nuclei si disintegrano.

2.4.3 Autofagia

Nell'autofagia, i contenuti citoplasmatici tra cui mitocondri, reticolo endoplasmatico e ribosomi sono sequestrati all'interno di vacuoli a doppia membrana chiamati autofagosomi, che alla fine si fondono con i lisosomi per formare autolisosomi. Gli enzimi lisosomiali degradano il contenuto cellulare. I vacuoli autofagosomici legati alla doppia membrana sono il segno distintivo della morte cellulare autofagica.

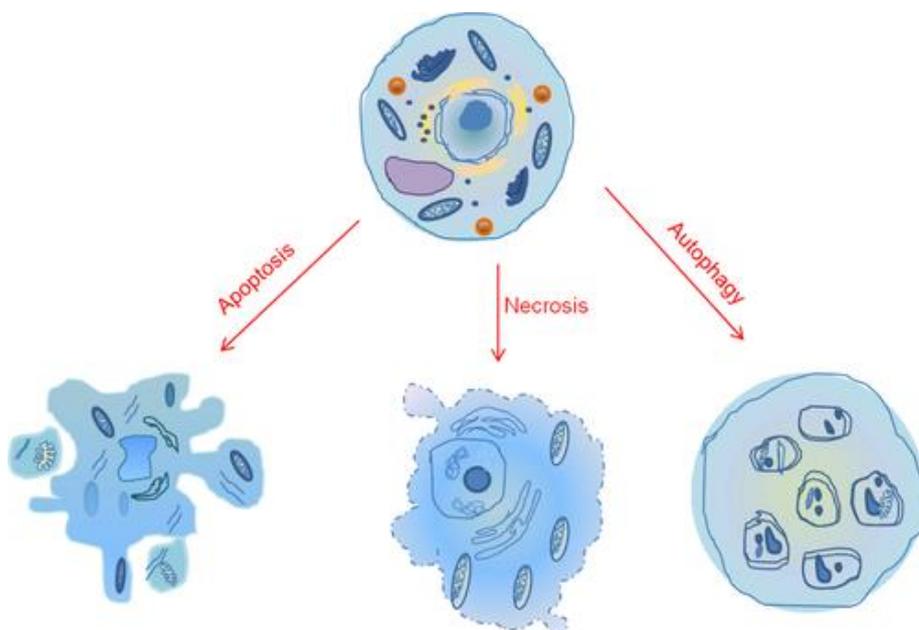


Figura 2.2 La morfologia delle cellule sottoposte ad apoptosi, necrosi, autofagia.

2.5 Sorgenti luminose

La luce è una componente importante della terapia fotodinamica. Varie sorgenti luminose sono utilizzate a scopo terapeutico come la luce a banda larga da lampade a incandescenza, ad arco, la luce monocromatica da laser e laser a diodi. La maggior parte dei fotosensibilizzanti ha picchi

di assorbimento secondari e l'uso della banda larga in questi casi migliora il loro effetto fotodinamico.

A causa del loro ampio campo di illuminazione, del basso costo e della semplice costruzione, per le applicazioni dermatologiche, le sorgenti non laser sono preferite ai laser.

È difficile fornire l'energia luminosa richiesta al sito tumorale con luci visibili e NIR (luce vicino all'infrarosso) a causa dell'elevata dispersione e della bassa penetrazione.

I laser producono luce monocromatica coerente ad alta intensità. Possono essere accoppiati a uno o più dispositivi in fibra ottica per raggiungere siti inaccessibili (polmone, vescica urinaria ecc.) e per diminuire la perdita di luce dovuta allo scattering.

L'uso di lunghezze d'onda tra 600-850 nm è ottimale per la PDT e questo intervallo viene chiamato finestra terapeutica. Le lunghezze d'onda più basse sono meno penetranti e le lunghezze d'onda più alte non hanno energia sufficiente per eccitare l'ossigeno molecolare al *singlet state*. La luce blu penetra in modo meno efficiente attraverso i tessuti, mentre le radiazioni rosse e infrarosse penetrano più profondamente.

La fluenza è l'energia totale della luce esposta attraverso un'area sezionale ed è espressa in J/cm^2 . La fluenza che viene normalmente utilizzata per la terapia fotodinamica è di $200 J/cm^2$ poiché le fluenze più elevate possono causare ipertermia e danni ai tessuti normali.

La frequenza di fluenza è l'energia incidente al secondo attraverso un'area sezionale del punto irradiato ed è espressa come W/cm^2 . Tassi di fluenza più bassi sono vantaggiosi per la PDT in quanto tassi di fluenza più elevati causano l'esaurimento di ossigeno.

Il successo della PDT dipende principalmente dalla dose totale di luce, dal tempo di esposizione, dalla frequenza di fluenza e dalla modalità di frazionamento.

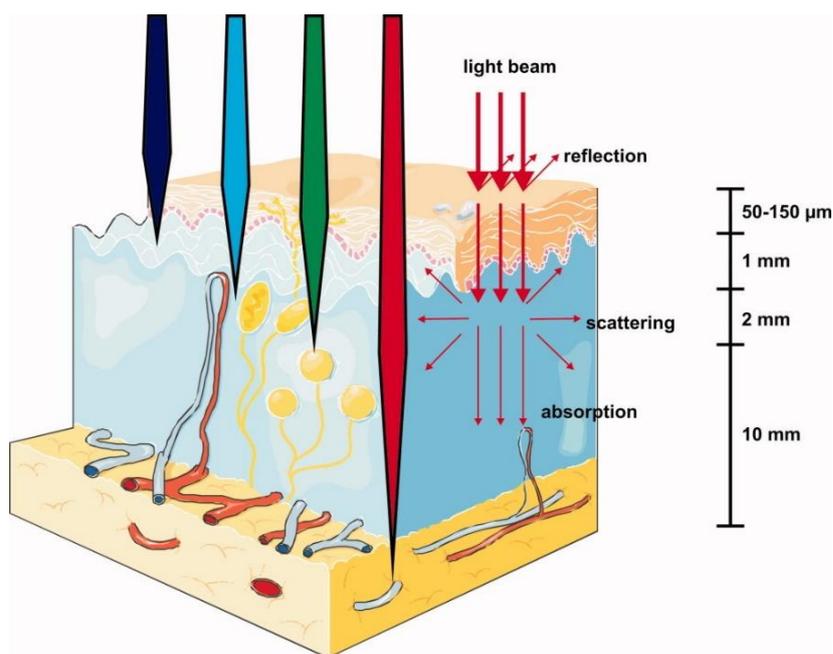


Figura 2.3 Propagazione della luce attraverso i tessuti

2.6 Fotosensibilizzanti

Uno dei tre elementi cruciali della terapia fotodinamica, oltre alla luce e all'ossigeno, è la presenza di fotosensibilizzanti. Questi coloranti sono definiti come sostanze in grado di assorbire la luce con una specifica lunghezza d'onda, innescando reazioni fotochimiche o fotofisiche. Come in ogni gruppo di farmaci, si può distinguere un insieme di caratteristiche e condizioni che descrivono il fotosensibilizzante ideale:

- Alto grado di purezza chimica.
- Stabilità a temperatura ambiente.
- Effetto fotosensibile solo in presenza di una specifica lunghezza d'onda.
- Alta reattività fotochimica; il massimo assorbimento della luce dovrebbe essere a lunghezze d'onda da 600 nm a 800 nm. L'assorbimento della luce a una lunghezza d'onda superiore a 800 nm non fornisce energia sufficiente per stimolare l'ossigeno nel suo *singlet state* e la produzione di altre specie reattive dell'ossigeno.
- Assorbimento minimo nell'intervallo da 400 nm a 600 nm. Ciò impedisce un'eccessiva fotosensibilità causata dalla luce solare.
- Le bande di assorbimento non devono sovrapporsi alla banda di assorbimento di altre sostanze nel corpo, compresi i coloranti endogeni come la melatonina, l'emoglobina o l'ossiemoglobina.
- Citotossicità minima al buio.
- Facile solubilità nei tessuti del corpo.
- Elevata selettività per i tessuti neoplastici: il fotosensibilizzante deve essere rimosso lentamente dalle aree interessate rimanendovi per almeno diverse ore, ma deve essere anche rapidamente eliminato dai tessuti sani, riducendo così al minimo gli effetti collaterali fototossici della terapia.
- Sintesi economica, semplice e facile reperibilità.

2.6.1 Fotosensibilizzanti di prima generazione

La prima applicazione di un agente fotosensibilizzante in combinazione con la luce può essere attribuita a uno studente di medicina di Monaco - Oscar Raab. Durante gli esperimenti con coloranti acridinici, Raab notò che la fluorescenza si verificava nei protozoi che erano stati trattati con coloranti e poi irradiati. Questo fenomeno ha innescato il consumo di ossigeno e l'effetto tossico, che ha portato alla morte dei protozoi. Raab presentò le sue osservazioni al professor Von Tappeiner, che spiegò e descrisse questo fenomeno come un "effetto

fotodinamico" nel 1904. Poco dopo, nel 1905, fu effettuato il primo tentativo efficace di trattamento del cancro della pelle con l'uso di una soluzione di eosina al 5%. Tuttavia, questa terapia non ha raggiunto un pubblico più ampio ed è stata dimenticata per decenni.

I fotosensibilizzanti sono stati introdotti al trattamento su scala commerciale per la prima volta nel 1970 dal Dr. Thomas Dougherty e dai suoi colleghi. Stavano testando una miscela di porfirina solubile in acqua chiamata "derivato dell'ematoporfirina" (HpD). HpD è stato ottenuto mediante purificazione e modifica chimica della prima porfirina utilizzata come fotosensibilizzante, l'ematoporfirina (Hp). HpD rispetto a Hp ha mostrato una migliore selettività tissutale per i tumori e un minore potenziale fotosensibilizzante sulla pelle. Successivamente, una miscela di dimeri di porfirina e oligomeri isolati da HpD era disponibile con il nome commerciale "Photofrin". Attualmente, Photofrin - noto anche come porfimer di sodio - è rimasto il fotosensibilizzante più comunemente usato. Nonostante le ampie applicazioni nella PDT, il preparato ha alcune limitazioni delle sue applicazioni cliniche derivanti dalle seguenti proprietà: bassa purezza chimica (è una miscela di oltre 60 molecole) e scarsa penetrazione tissutale a causa del massimo assorbimento a una lunghezza d'onda relativamente corta - 630 nm. Inoltre, dopo la terapia fotodinamica, si verifica l'ipersensibilità cutanea alla luce per diverse settimane a causa della lunga emivita del fotosensibilizzante e del suo elevato accumulo nella pelle.

Gli svantaggi dei fotosensibilizzanti di prima generazione hanno reso necessario lo studio di nuovi composti e hanno avviato lo sviluppo dei fotosensibilizzanti di seconda generazione.

2.6.2 Fotosensibilizzanti di seconda generazione

Già nel 1980 iniziarono gli studi sulla seconda generazione di fotosensibilizzanti. Sono state proposte diverse centinaia di sostanze con potenziali proprietà fotosensibilizzanti, solo alcune delle quali sono state utilizzate negli studi clinici. Il numero di sostanze ufficialmente approvate per l'uso clinico nella PDT anti-cancro è ancora piccolo.

Attualmente, il gruppo dei fotosensibilizzanti di seconda generazione comprende derivati dell'ematoporfirina e fotosensibilizzanti sintetici come l'acido 5-aminolevulinico. L'uso dell'acido 5-aminolevulinico (ALA) si è rivelato una scoperta importante.

ALA è una sorta di profarmaco che diventa un fotosensibilizzante attivo solo dopo essere stato trasformato nella protoporfirina. Per questo motivo, ALA o i suoi esteri possono essere utilizzati localmente o per via orale in molte applicazioni cliniche.

I fotosensibilizzanti di seconda generazione sono caratterizzati da una maggiore purezza chimica, una maggiore resa di formazione di *singlet oxygen* e una migliore penetrazione nei tessuti situati in profondità grazie al loro massimo assorbimento nell'intervallo di lunghezze

d'onda 650-800 nm. Inoltre, dimostrano meno effetti collaterali, che derivano da una maggiore selettività per i tessuti cancerosi e da una più rapida eliminazione del fotosensibilizzante dal corpo.

Il principale svantaggio dei PS di seconda generazione è la loro scarsa solubilità in acqua, che è un fattore significativamente limitante nella loro somministrazione endovenosa e costringe alla ricerca di nuovi metodi di somministrazione del farmaco.

2.6.3 Fotosensibilizzanti di terza generazione

Lo sviluppo dei fotosensibilizzanti di terza generazione si basa sulla sintesi di sostanze con maggiore affinità con il tessuto tumorale, riducendo i danni ai tessuti circostanti e sani. Il problema per l'applicazione clinica diffusa della terapia fotodinamica in oncologia è anche la difficoltà della preparazione di una procedura farmaceutica che consentirebbe la somministrazione parenterale di fotosensibilizzanti. Stanno emergendo nuovi sistemi di somministrazione di farmaci che aumentano efficacemente la biodisponibilità del metodo fotodinamico.

Al fine di aumentare la selettività del farmaco, vengono utilizzate le seguenti modifiche della terapia fotodinamica:

- combinazioni di fotosensibilizzanti di seconda generazione con molecole focalizzate sul recettore bersaglio,
- combinazioni di fotosensibilizzanti con lipoproteina LDL, a causa del fatto che le cellule tumorali proliferanti hanno bisogno di più colesterolo per la sintesi delle pareti cellulari,
- coniugazione di un fotosensibilizzante con un anticorpo monoclonale diretto all'antigene specifico della cellula tumorale,
- l'uso di marcatori di superficie tumorale come recettori del fattore di crescita, recettori della transferrina o ormoni (ad esempio, insulina).

Queste soluzioni consentono un miglioramento della selettività e un maggiore accumulo del fotosensibilizzante nelle zone colpite, e quindi danno la possibilità di ridurre le dosi del farmaco mantenendo effetti terapeutici soddisfacenti.

Capitolo 3: applicazioni non oncologiche della terapia fotodinamica

3.1 Malattie dermatologiche

3.1.1 Acne

L'acne vulgaris è una sorta di disturbo dermico infiammatorio cronico che si verifica nelle ghiandole sebacee e nei follicoli piliferi su viso, collo, schiena e torace, che colpisce gli adolescenti e i giovani adulti. Le caratteristiche cliniche dell'acne includono seborrea, lesione non infiammatoria, lesione infiammatoria e cicatrici in misura diversa.

L'acne ha una patogenesi complessa. Attualmente, l'insorgenza e lo sviluppo dell'acne sono correlati a fattori come la secrezione massiccia di sebo sotto l'azione degli androgeni, il cambiamento nella composizione del sebo, la cheratosi anormale dei follicoli piliferi e delle ghiandole sebacee, la reazione infiammatoria e l'immunità. I casi affetti da acne infiammatoria moderata-grave richiedono sia farmaci sistemici che terapie topiche, come l'uso a lungo termine di antibiotici. Tuttavia, l'efficacia clinica è limitata a causa della resistenza ai farmaci o degli effetti collaterali dei farmaci a lungo termine.

La terapia fotodinamica che utilizza come fotosensibilizzante il precursore dell'acido 5-aminolevulinico (ALA) o l'estere metil-aminolevulinico acido (MAL) è stata riconosciuta per essere molto efficace sull'acne vulgaris infiammatoria.

La PDT promuove, infatti, effetti antimicrobici e antinfiammatori, inibizione e distruzione delle ghiandole sebacee e un maggiore turnover epidermico, promuovendo una ridotta ostruzione follicolare.

Yang et al. hanno eseguito uno studio clinico prospettico con 75 pazienti con acne conglobata, una forma grave di acne cistica difficile da gestire. Il gruppo di terapia ha mostrato un miglioramento significativo delle lesioni da acne e una ridotta formazione di cicatrici rispetto al gruppo di controllo.

Nella **Figura 3.1** si può notare il miglioramento dell'acne infiammatoria e delle lesioni cicatriziali dopo l'applicazione di acido 5-aminolevulinico (ALA) per 3 ore di incubazione in 86occlusione e 200 J/cm² di luce rossa a 633 nm a 100 mW/cm². **A**: Prima del trattamento. **B**: Subito dopo la prima sessione. **C**: Due giorni dopo la prima sessione. **D**: Sette mesi dopo la prima sessione e prima della seconda sessione. **E**: Dieci mesi dopo la prima sessione, 3 mesi dopo la seconda sessione. **F**: Un anno e 2 mesi dopo la prima sessione, dopo un totale di quattro sessioni.

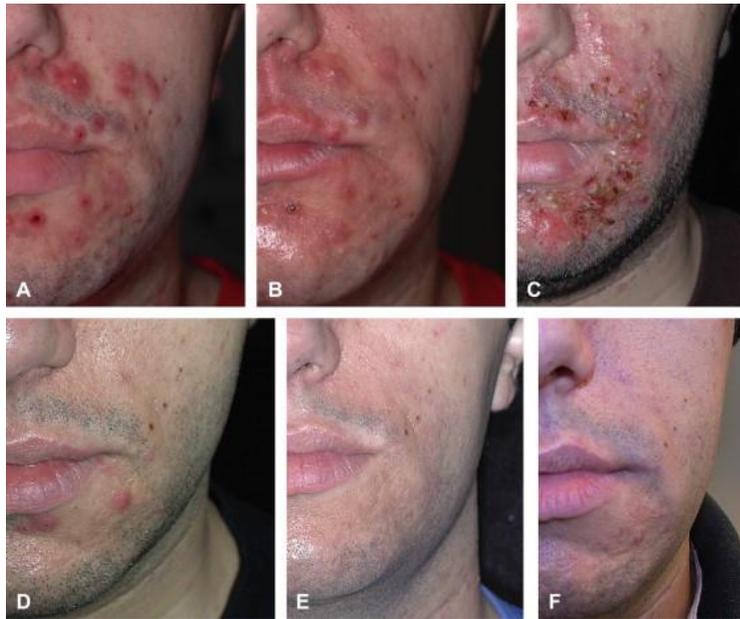


Figura 3.1 *Trattamento di acne infiammatoria con PDT*

3.1.2 Verruche

Le verruche del piede e delle mani causano gravi problemi estetici, funzionali e sociali e sono una sfida terapeutica.

I metodi terapeutici convenzionali (ad esempio, glutaraldeide e crioterapia) per le verruche delle mani e dei piedi possono curare fino al 70% delle verruche in 3 mesi. Tuttavia, alcune verruche recalcitranti rimangono nonostante il trattamento.

Stender et al. hanno eseguito uno studio con 5-ALA. Utilizzando la terapia fotodinamica, il gruppo ha mostrato una significativa riduzione dell'area della verruca a 14 e 18 settimane dopo il trattamento.

Le verruche genitali sono correlate all'infezione da papillomavirus umano (HPV) e alle malattie sessualmente trasmissibili. Liang et al. hanno eseguito uno studio clinico randomizzato in pazienti con condiloma acuminato (verruca genitale). Il gruppo che ha utilizzato la terapia fotodinamica con 5-ALA come fotosensibilizzante ha mostrato un tasso di recidiva inferiore rispetto al gruppo che ha utilizzato la terapia laser CO₂. Tuttavia, a causa dell'assenza di un protocollo terapeutico ottimizzato, la PDT è meno frequentemente utilizzata nelle cliniche, nonostante i risultati positivi.

3.1.3 Fotoinvecchiamento

L'invecchiamento colpisce tutti i costituenti della pelle, con conseguente riduzione della generazione della matrice dermica.

Shin et al. hanno eseguito uno studio randomizzato controllato split-face sulla pelle asiatica. Hanno usato lo spray liposomiale 5-ALA per trattare le rughe periorbitali e i pazienti hanno

ricevuto tre trattamenti ogni tre settimane. Metà del viso è stata trattata con la terapia fotodinamica mentre l'altra metà con laser a lunga pulsazione (LPNY). Il gruppo 5-ALA PDT ha mostrato risultati migliori nella riduzione delle rughe rispetto alla terapia laser. Questo studio ha dimostrato che la terapia fotodinamica con uno spray liposomiale ha fornito una modesta riduzione delle rughe senza gravi effetti avversi e potrebbe essere una modalità di trattamento promettente per il trattamento delle rughe negli asiatici.

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi clinici con parametri e protocolli di ottimizzazione.

3.1.4 Psoriasi

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica della pelle mediata da un aumento della proliferazione dei cheratinociti e dall'infiltrazione delle cellule T.

La terapia fotodinamica con 5-ALA è stata utilizzata per trattare la psoriasi. Tuttavia, lo studio clinico non ha mostrato un beneficio significativo del trattamento, inoltre, sono stati riportati forti dolori e sensazioni di bruciore, molte volte intollerabili per i pazienti.

La variabilità della risposta clinica e gli effetti collaterali dolorosi hanno reso l'ALA-PDT un'opzione di trattamento inadatta per la psoriasi a placche cronica.

Tuttavia, i primi studi clinici utilizzando altri fotosensibilizzanti come l'iperico topico e il blu di metilene, così come l'ALA sistemico e la verteporfina, hanno dimostrato che questi fotosensibilizzanti sono efficaci e molto meglio tollerati rispetto all'ALA.

Pertanto, le linee guida di cura per la gestione e il trattamento della psoriasi con la fototerapia dell'American Academy of Dermatology e della National Psoriasis Foundation non raccomandano l'utilizzo della PDT con 5-ALA o metil-aminolevulinato (MAL) per la psoriasi localizzata.

3.1.5 Malformazioni vascolari

Le malformazioni vascolari sono anomalie delle vascolarizzazioni, tra cui venose, artero-venose, capillari e linfatiche. La voglia a macchia di vino (PWS) è una vasculopatia congenita dovuta a una rete capillare anormale nel derma superiore con un'epidermide sovrastante normale. Diventa più scura con l'età.

Zhao et al. hanno eseguito uno studio controllato randomizzato per pazienti con PWS con ematoporfirina. L'ematoporfirina è stata trasfusa ai pazienti ad una velocità costante nell'arco di 20 minuti. Il sito bersaglio è stato irradiato con un laser continuo a 532 nm per 20 minuti con una densità di potenza di 80-100 mW/cm². L'efficacia terapeutica è stata valutata otto settimane dopo la terapia. Il gruppo che ha utilizzato la terapia fotodinamica ha mostrato un tasso di miglioramento più elevato rispetto al gruppo placebo.



Figura 3.2 I pannelli a, b e c rappresentano un paziente del gruppo PDT-ematoporfirina mentre i pannelli d, e, f rappresentano un paziente del gruppo placebo.

Jerjes et al. hanno eseguito uno studio clinico per pazienti con tumori vascolari (emangioma) o malformazione vascolare. L'mTHPC è stato usato come fotosensibilizzante.

Il fotosensibilizzante mTHPC è stato somministrato per via endovenosa ai pazienti 96 ore prima del trattamento. La luce è stata erogata da una fibra ottica ad ago nell'interstizio sotto guida ecografica per trattare la malformazione profonda. Tra i pazienti trattati, 22 su 43 hanno mostrato una buona risposta terapeutica mediante valutazione clinica dopo la terapia.

Sebbene la terapia fotodinamica non fosse superiore ad altre modalità di trattamento per gestire le malformazioni vascolari, sono stati dimostrati ulteriori vantaggi della PDT tra cui minore invasività, ripetibilità e bassa tossicità residua.

3.1.6 Irsutismo

L'irsutismo è un'eccessiva crescita della peluria nelle donne in luoghi solitamente associati ad aree del corpo dipendenti dagli androgeni, tra cui viso, torace, addome, parte bassa della schiena, parte superiore delle braccia e cosce. Generalmente, è gestito dalla rimozione meccanica dei peli in eccesso, sopprimendo la produzione di androgeni ovarici e farmaci anti-androgeni.

La terapia fotodinamica basata su ALA ha mostrato efficacia terapeutica nei pazienti con irsutismo. Comacci et al. hanno applicato la PDT a pazienti con irsutismo per rimuovere la peluria in eccesso.

Dopo che il fotosensibilizzante è stato applicato localmente alla lesione, i pazienti hanno mostrato una riduzione dei peli del 75% in 12 mesi dopo la terapia.

3.1.7 Cura di ferite

Le ferite costituiscono un grave problema nella sanità pubblica, specialmente quelle croniche, essendo la guarigione dei tessuti l'obiettivo principale dell'intervento clinico.

Negli Stati Uniti d'America, circa 6,5 milioni di persone soffrono di ulcera cronica e più di 25 miliardi di dollari vengono spesi ogni anno in complicazioni legate alle ferite.

Negli ultimi anni, la terapia fotodinamica a base di nanoparticelle (NP) ha attirato un interesse significativo nel migliorare la guarigione delle ferite. Regolando fotodinamicamente la temperatura delle ferite, la PDT basata su NP può promuovere la proliferazione cellulare e generare specie reattive dell'ossigeno, svolgendo così un ruolo benefico nella rigenerazione dei tessuti.

Le ferite cutanee, in particolare le ferite cutanee aperte, sono talvolta associate a infezioni batteriche, che possono portare a gravi complicazioni e compromettere il processo di guarigione delle ferite. La PDT a base di NP ha un grande potenziale per sterilizzare le ferite generando specie reattive dell'ossigeno (ROS), che possono danneggiare ossidativamente le biomolecole (ad esempio proteine, acidi nucleici e lipidi) di microrganismi patogeni.

Vari tipi di fotosensibilizzanti con notevoli proprietà antibatteriche sono stati utilizzati per ridurre le infezioni batteriche.

Dopo un'esposizione di 5 minuti, la temperatura locale aumenta, si generano ROS e l'irradiazione della luce NIR alla fine porta all'uccisione di batteri gram-negativi e gram-positivi.

Riducendo l'infezione, le membrane hanno portato a una migliore guarigione delle ferite.

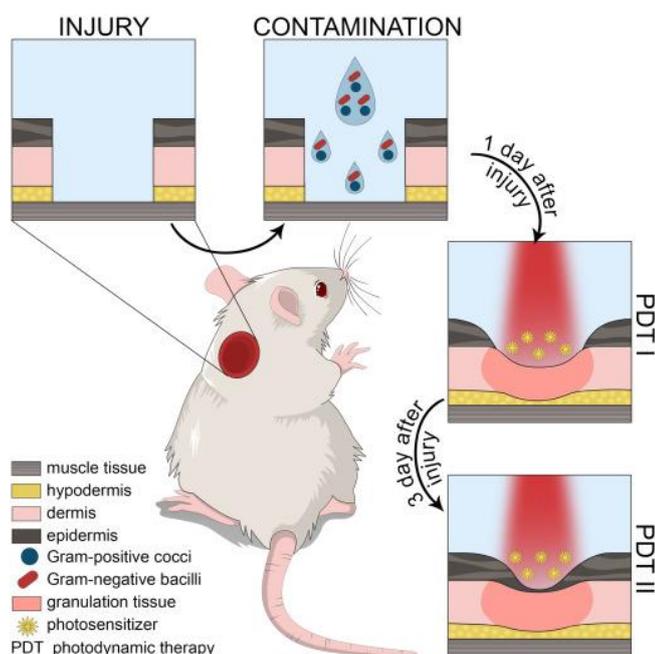


Figura 3.3 Esperimento in vivo sulla sterilizzazione e sulla cura di ferite usando la PDT

3.2 Oftalmologia

3.2.1 Corioretinopatia sierosa centrale

La corioretinopatia sierosa centrale (CSC) è caratterizzata da un distacco localizzato e sieroso della retina neurosensoriale nella regione maculare e occasionalmente associato al distacco dell'epitelio pigmentato retinico.

Diversi studi hanno dimostrato che la terapia fotodinamica è un trattamento utile per la corioretinopatia sierosa centrale acuta e cronica. L'esatto meccanismo della terapia fotodinamica nel trattamento della corioretinopatia sierosa centrale non è chiaro, ma si pensa che sia causato da ipoperfusione coriocapillare^[1] a breve termine e rimodellamento vascolare coroidale a lungo termine, portando ad una riduzione della congestione coroidale, dell'iperpermeabilità vascolare e della perdita extravascolare. Inoltre, la terapia fotodinamica sembra essere un mezzo efficace per migliorare o stabilizzare l'acuità visiva nei pazienti con corioretinopatia sierosa centrale.

Van Dijk et al. hanno eseguito uno studio con verteporfina. Verteporfina è un derivato benzoporfirico che viene utilizzato come fotosensibilizzante per la terapia fotodinamica per eliminare i vasi sanguigni anormali nell'occhio.

È noto che l'effetto primario della PDT sembra essere il danneggiamento dell'endotelio coriocapillare, il gonfiore, la frammentazione, il distacco dell'endotelio coriocapillare dalla sua membrana basale e la degenerazione.

La verteporfina può depositarsi all'interno del liquido sieroso sotto la macula e la sua attivazione può rilasciare radicali liberi e fattori pro-infiammatori che inducono un'adesione permanente tra la retina neurosensoriale e l'epitelio pigmentato retinico.

Il gruppo trattato con PDT ha mostrato una percentuale significativamente più elevata di risoluzione completa del fluido subretinico rispetto al gruppo di trattamento laser microimposto sottosoglia ad alta densità.

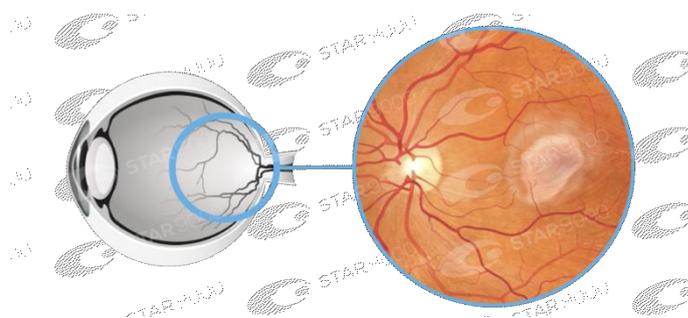


Figura 3.4 Corioretinopatia sierosa centrale

[1] Capillari che partecipano alla costituzione della tunica coroidea dell'occhio

3.2.2 Neovascolarizzazione corneale

La neovascolarizzazione corneale è caratterizzata da una proliferazione anormale dei vasi sanguigni preesistenti e dei vasi linfatici nello stroma corneale. L'aumento della permeabilità vascolare porta a cicatrici corneali, edema, deposizione lipidica e infiammazione, con conseguente perdita permanente della vista. La regressione della neovascolarizzazione corneale con PDT è stata analizzata quantitativamente in uno studio clinico.

Dopo un mese di terapia fotodinamica con verteporfina, otto vasi sono stati occlusi tra 25 nuovi vasi, 15 vasi sono stati parzialmente occlusi (la regressione varia dal 15,3% all'85,1%) e due vasi hanno mostrato un peggioramento. Le aree medie di neovascolarizzazione corneale sono diminuite del 70% dopo la terapia. Inoltre, uno studio ha rivelato che la terapia di combinazione con verteporfina PDT e un fattore di crescita endoteliale antivascolare (anti-VEGF) ha mostrato una significativa riduzione dell'area di neovascolarizzazione corneale.

Tuttavia, il numero di pazienti analizzati era piccolo (7 pazienti); pertanto, saranno necessari ulteriori studi clinici con un maggior numero di pazienti per confermare i risultati.

3.2.3 Degenerazione maculare legata all'età

Nella degenerazione maculare neovascolare legata all'età (AMD) nuovi vasi crescono sotto la retina distorto la visione e portando a cicatrici.

La terapia fotodinamica è stata studiata come un modo per trattare le membrane neovascolari senza influenzare la retina.

La terapia fotodinamica prevede l'iniezione di una sostanza chimica fotosensibile (verteporfina) nel flusso sanguigno; quindi, irradia luce sull'area interessata della retina mentre la sostanza chimica scorre attraverso l'occhio. La sostanza chimica viene attivata abbastanza per trattare la degenerazione maculare neovascolare legata all'età sigillando i nuovi vasi sanguigni nella parte posteriore dell'occhio.

Sono stati analizzati quattro studi randomizzati che hanno coinvolto 1429 partecipanti.

Tutti e quattro gli studi hanno confrontato la terapia con verteporfina con il 5% di acqua di destrosio (trattamento con placebo).

Si è verificato che la terapia fotodinamica riduce il rischio di perdita della vista causata dalla degenerazione maculare legata all'età.

Inoltre, più persone trattate con verteporfina hanno anche sperimentato miglioramenti nella visione rispetto al gruppo placebo, tuttavia, i numeri assoluti che hanno sperimentato un miglioramento della vista dopo questo trattamento sono stati bassi (80 per 1000). Un piccolo numero di persone può manifestare perdita acuta della vista entro una settimana dal trattamento

(in circa 1 persona su 100) e può verificarsi mal di schiena correlato all'infusione (in circa 1 persona su 50).

3.3 Malattie dentali

3.3.1 *Paradontite*

La paradontite è una malattia infiammatoria causata da biofilm dentale e caratterizzata da progressiva distruzione del parodonto.

La terapia fotodinamica è stata applicata come terapia antimicrobica per il trattamento di malattie mediate da biofilm poiché i radicali liberi indotti dalla terapia e il *singlet oxygen* sono tossici per i batteri. Tuttavia, una recente analisi ha mostrato una mancanza di beneficio clinico rispetto ai trattamenti convenzionali nella paradontite.

Un altro recente studio è stato condotto per valutare l'efficacia clinica dell'indocianina verde (ICG), un fotosensibilizzante con un migliore assorbimento dei tessuti e una bassa tossicità come modalità aggiuntiva ai pazienti con paradontite con ridimensionamento e pianificazione radicale (SRP).

Il gruppo ICG-PDT ha mostrato un miglioramento significativo della profondità di sondaggio parodontale e del livello di attaccamento clinico.

3.3.2 *Lichen planus orale*

Il lichen planus orale (OLP) è un comune disturbo infiammatorio mediato dalle cellule T che colpisce la mucosa orale. Sebbene corticosteroidi, immunosoppressori o agenti immunomodulatori siano usati per trattare l'OLP, la terapia fotodinamica può essere utilizzata come modalità di trattamento alternativa.

Aghahosseini et al. ha svolto uno studio in cui pazienti affetti da OLP sono stati sottoposti a PDT con blu di metilene come fotosensibilizzante. Quattro lesioni OLP su cinque hanno mostrato un miglioramento clinico dopo la terapia.

Un recente studio prospettico ha eseguito la terapia fotodinamica con cloruro di fenotiazina come fotosensibilizzante. La PDT è stata eseguita in 4 sessioni nei giorni 1, 3, 7 e 14 con conseguente significativa riduzione delle dimensioni della lesione e miglioramento del punteggio di intensità del disturbo cutaneo bolloso autoimmune (ABSIS).

Anche i parametri della qualità della vita hanno mostrato un miglioramento significativo successivamente alla terapia. Pertanto, la PDT può essere un'opzione terapeutica nei pazienti con OLP.

3.4 Malattie scheletriche

3.4.1 Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide (RA) è una malattia autoimmune sistemica e infiammatoria ed è considerata una malattia delle articolazioni. La sinoviectomia è una procedura invasiva e distruttiva che consiste nella rimozione della membrana sinoviale che circonda un'articolazione e richiede lunghi periodi di riabilitazione.

Uno studio preclinico utilizzando la terapia fotodinamica ha mostrato la morte cellulare nelle cellule coinvolte nell'infiammazione e nell'iperplasia nell'articolazione.

È interessante notare che Hendrich et al. hanno esaminato la fattibilità del farmaco convenzionale per trattare l'artrite reumatoide come fotosensibilizzante.

In questo studio, i possibili effetti fotodinamici di diversi fotosensibilizzanti tra cui la cloroquina e il metotrexato sono stati esaminati utilizzando un modello di coltura cellulare di fibroblasti sinoviali umani da pazienti con artrite reumatoide.

La citotossicità in vitro della cloroquina o del metotrexato irradiati con laser è stata più di 20 volte superiore rispetto al trattamento farmacologico o all'irradiazione laser.

L'alto grado di vascolarizzazione coinvolto nell'artrite consentirebbe l'accumulo di un fotosensibilizzante nel tessuto infiammato. Ulteriori studi clinici sarebbero necessari in futuro.

3.4.2 Sinovite

La sinovite cronica è una caratteristica patologica di artrite reumatoide, osteoartrite, spondiloartrite e sinovite villonodulare. Il tessuto residuo dopo sinoviectomia può portare a sinovite ricorrente.

Al fine di utilizzare tecniche minimamente invasive nella chirurgia dell'artrite reumatoide, diversi gruppi hanno studiato il concetto di utilizzo della terapia fotodinamica nel trattamento della sinovite infiammatoria. L'obiettivo è stato quello di sviluppare una tecnica fotodinamica minimamente invasiva di sinoviectomia inducendo necrosi cellulare nel tessuto trattato. Sono stati pubblicati alcuni risultati incoraggianti. Uno dei principali ostacoli della PDT è la fotosensibilizzazione a lungo termine della pelle dopo la somministrazione sistemica di fotosensibilizzanti. È quindi di grande interesse sviluppare nuove molecole fotosensibilizzanti o molecole che possano essere applicate localmente riducendo al minimo la fotosensibilizzazione indesiderata e a lungo termine.

I fotosensibilizzanti di seconda generazione (cioè BPD-MA e 5-ALA) vengono rapidamente eliminati dalla maggior parte dei tessuti e la fotosensibilità minima o nulla è rilevabile 24 ore dopo la somministrazione.

La terapia fotodinamica della sinovite cronica potrebbe essere una modalità di trattamento minimamente invasiva per i pazienti affetti da artrite persistente nonostante un trattamento medico efficiente della malattia di base.

Diversi studi hanno concluso che la PDT è fattibile per trattare la sinovite con approcci diversi. Tuttavia, non è stata intrapresa alcuna sperimentazione clinica da quando i primi risultati sono stati presentati più di 10 anni fa.

3.5 Malattie gastrointestinali

3.5.1 Malattia di Chron

La malattia di Crohn è un disturbo infiammatorio recidivo che colpisce l'intero tratto gastrointestinale e si presenta con dolore addominale, febbre, ostruzione intestinale o diarrea sanguinolenta.

Fabre et al. hanno usato la terapia fotodinamica con delta-ALA a basso dosaggio in un modello di colite murina.

Lo studio ha mostrato un miglioramento dei parametri della colite.

Pertanto, la terapia fotodinamica ha un potenziale terapeutico contro le malattie infiammatorie intestinali.

3.5.2 Gastrite o colite mediata da batteri

Helicobacter pylori è un agente patogeno umano che colonizza la mucosa gastrica e provoca infezioni croniche.

Baccani et al. hanno usato la terapia fotodinamica con porfirina associata alla terapia convenzionale con doxiciclina. I risultati hanno mostrato che la terapia di combinazione con PDT e doxiciclina ha mostrato un effetto antibatterico più elevato rispetto alla monoterapia.

Cassidy et al. hanno utilizzato la terapia fotodinamica mirata per trattare i batteri residenti nel colon. Vari tipi di fotosensibilizzanti tra cui l'h-ALA e il blu di metilene sono stati testati per la consegna mirata al colon.

Tra i risultati, la PDT con h-ALA ha ridotto fino a 7,73 registri di *Bacteroides fragilis*, che causa un'infezione cronica del colon. Pertanto, la PDT può essere utilizzata con fotosensibilizzanti mirati nel tratto gastrointestinale per uccidere agenti patogeni specifici.

3.6 Malattie respiratorie

3.6.1 Polmonite associata al ventilatore

La polmonite associata al ventilatore (VAP) è una malattia infettiva pericolosa per la vita correlata ai pazienti che richiedono ventilazione meccanica.

La polmonite associata al ventilatore si verifica nel 12-25% dei pazienti che richiedono ventilazione meccanica con un tasso di mortalità del 24-71%.

Il tubo endotracheale (ETT) è stato riconosciuto come uno dei fattori principali nello sviluppo del VAP poiché il biofilm ospitato all'interno dell'ETT viene spostato durante la ventilazione meccanica e ha accesso diretto ai polmoni.

I biofilm polimicrobici resistenti agli antibiotici di *Pseudomonas aeruginosa* e MRSA sono stati coltivati in ETT e trattati, in condizioni di ventilazione standard, con un fotosensibilizzante blu di metilene (MB) e una luce attivante non termica a 664 nm. Sono state ottenute colture del lume dell'ETT prima e dopo il trattamento della luce per determinare l'efficacia della riduzione del biofilm.

L'applicazione della terapia fotodinamica con il blu di metilene come fotosensibilizzante ha ridotto il biofilm polimicrobico del tubo ET di oltre il 99,9% dopo un singolo trattamento. Pertanto, la terapia fotodinamica ha del potenziale come modalità preventiva contro VAP.

3.6.2 COVID-19

Il COVID-19 è causato da un'infezione correlata al ceppo virale della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Sebbene ci siano pochi studi rilevanti in vitro o in vivo su COVID-19, la terapia fotodinamica può essere una potenziale strategia terapeutica.

Moghissi et al. hanno tentato di utilizzare la terapia fotodinamica con il blu di metilene come fotosensibilizzante per i pazienti affetti da COVID-19.

Il blu di metilene sembra essere il fotosensibilizzante più appropriato per la PDT nelle vie aeree con il quale esiste una notevole esperienza in vari pacchetti terapeutici per uso clinico e ha un buon track record per la sicurezza. Il farmaco viene attivato con la luce a 650-660 nm.

Il metodo più adatto per la somministrazione del PS nel tratto respiratorio sarebbe tramite un nebulizzatore mentre la luce può essere erogata attraverso la membrana crico-tiroidea utilizzando un catetere fine. Nei pazienti con tracheostomia il fotosensibilizzante e la luce vengono somministrati tramite essa.

Dias et al. ritengono che la terapia fotodinamica non sia uno "strumento di Viral Killing" in grado di combattere il virus in modo sistemico, ma piuttosto può essere applicata come terapia efficace per diminuire la carica microbica (virale e batterica) nelle vie respiratorie.

Recenti rapporti hanno dimostrato che il blu di metilene ha una funzione inibitoria del virus SARS-CoV-2 in vitro ad una concentrazione inferiore rispetto all'idrossiclorochina o all'azitromicina.

Sono necessari ulteriori studi clinici per valutare l'efficacia terapeutica della PDT su COVID-19.

Capitolo 4: la terapia fotodinamica per la cura del cancro

4.1 Introduzione

Nonostante i progressi nella ricerca che ci hanno permesso di avere una migliore comprensione della biologia tumorale e hanno portato alla progettazione di nuove generazioni di farmaci mirati, recenti grandi studi clinici per il cancro, con alcune notevoli eccezioni, sono stati in grado di rilevare solo piccole differenze nei risultati del trattamento. Inoltre, il numero di nuovi farmaci clinicamente approvati è deludentemente basso.

Questi fatti indicano che, per compiere ulteriori progressi, è necessario porre l'accento su altri approcci terapeutici esistenti ma ancora sottovalutati.

La terapia fotodinamica ha il potenziale per soddisfare molte esigenze mediche attualmente insoddisfatte. Sebbene sia ancora emergente, è già una modalità terapeutica di successo e clinicamente approvata utilizzata per la gestione delle malattie neoplastiche e non maligne.

La terapia fotodinamica è stata la prima combinazione farmaco-dispositivo approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti quasi due decenni fa, ma anche così rimane sottoutilizzata clinicamente.

4.2 Componenti principali

La terapia fotodinamica è una procedura in 2 fasi. Dopo la somministrazione di un fotosensibilizzante sensibile alla luce, i loci tumorali vengono irradiati con una luce di lunghezza d'onda appropriata. Quest'ultimo può essere consegnato praticamente a qualsiasi organo del corpo per mezzo di dispositivi flessibili in fibra ottica.

La selettività deriva sia dalla capacità dei fotosensibilizzanti di localizzarsi nelle lesioni neoplastiche sia dalla precisa erogazione della luce ai siti trattati.

Paradossalmente, la natura altamente localizzata della PDT è uno dei suoi limiti attuali, perché il trattamento è inefficace contro le lesioni metastatiche, che sono la causa più frequente di morte nei pazienti oncologici. La ricerca, attualmente, si concentra sulla ricerca di condizioni ottimali di PDT per indurre l'immunità sistemica che potrebbe, almeno in una certa misura, ovviare a questa limitazione in futuro.

La terapia fotodinamica può essere utilizzata prima o dopo la chemioterapia, la radioterapia o la chirurgia senza compromettere queste modalità terapeutiche.

Nessuno dei fotosensibilizzanti clinicamente approvati si accumula nei nuclei cellulari, limitando il danno al DNA che potrebbe essere cancerogeno o portare allo sviluppo di cloni

resistenti. Inoltre, gli effetti avversi della chemioterapia o delle radiazioni sono assenti. La radioresistenza o la chemioresistenza non influenzano la sensibilità alla PDT.

Eccellenti risultati cosmetici rendono la terapia fotodinamica adatta ai pazienti con tumori della pelle.

Non ci sono cambiamenti significativi nella temperatura dei tessuti e la conservazione del tessuto connettivo porta a una fibrosi minima, consentendo la ritenzione dell'anatomia funzionale e l'integrità meccanica degli organi cavi sottoposti a PDT.

Pazienti selezionati con tumori inoperabili, che hanno esaurito altre opzioni di trattamento, possono anche ottenere un miglioramento della qualità della vita con questa terapia.

Infine, molte procedure PDT possono essere eseguite in un ambiente ambulatoriale, riducendo così non solo i costi, ma anche rendendo il trattamento a misura di paziente.

Gli unici effetti avversi della PDT riguardano il dolore durante alcuni protocolli di trattamento e una fotosensibilizzazione cutanea persistente che è stata aggirata dai nuovi agenti.

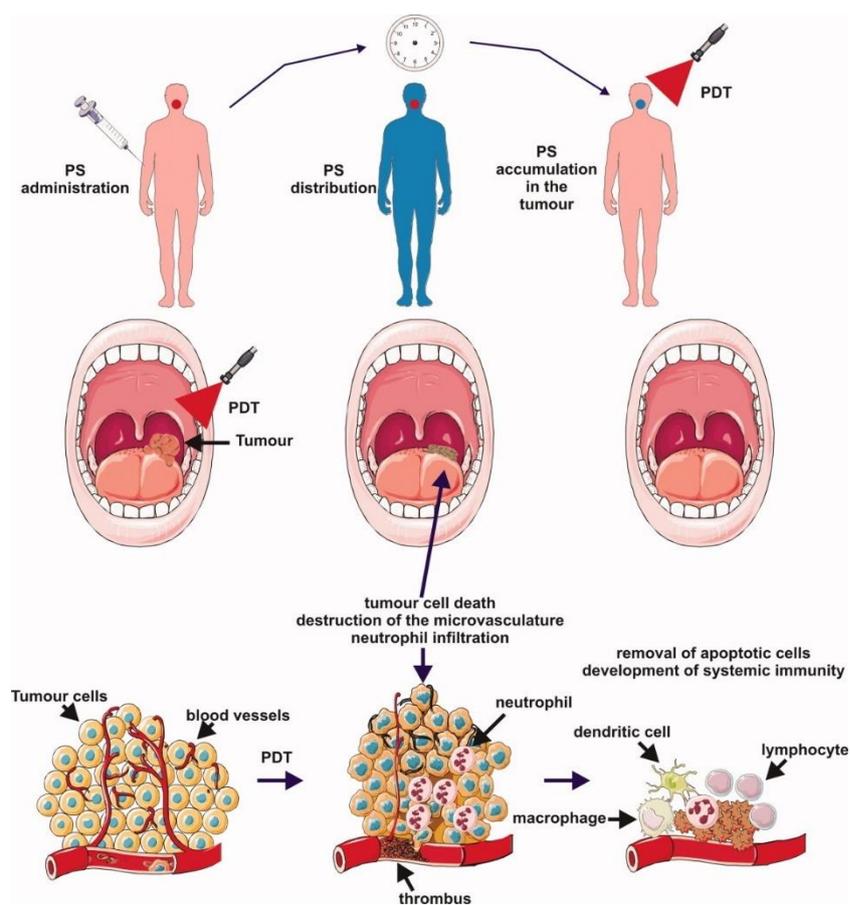


Figura 4.1 Principio della PDT. Un fotosensibilizzante viene somministrato per via sistemica o topica. Dopo un periodo di distribuzione sistemica del PS, esso si accumula selettivamente nel tumore. L'irradiazione attiva il fotosensibilizzante e in presenza di ossigeno molecolare innesca una reazione fotochimica che culmina nella produzione di singlet oxygen (1O_2). Il danno irreparabile alle macromolecole cellulari porta alla morte delle cellule tumorali.

4.3 Tumori della pelle

La terapia fotodinamica che utilizza come fotosensibilizzanti porfimer sodico, ALA e suoi derivati è stata ampiamente studiata nel trattamento di tumori cutanei sia premaligni che maligni.

Nella contestazione definitiva, la PDT è attualmente approvata negli Stati Uniti, in Canada e nell'Unione europea (UE) per il trattamento della cheratosi attinica (AK) e approvata nell'UE e in Canada per il trattamento del carcinoma delle cellule basali (BCC).

La PDT ha dimostrato efficacia nel trattamento del carcinoma a cellule squamose (SCC) in situ/malattia di Bowen ed è stata anche usata con un certo successo per trattare la malattia extramammaria di Paget.

Tuttavia, i risultati della PDT per il carcinoma a cellule squamose della pelle utilizzando PS topici sono stati deludenti, con tassi di recidiva superiori al 50%.

4.3.1 Morbo di Bowen

Il morbo di Bowen è una forma molto precoce di cancro alle cellule squamose della pelle, quindi, è un tumore maligno della pelle ai primissimi stadi, che trae origine dalla proliferazione incontrollata di una cellula squamosa.

La terapia fotodinamica che utilizza il 20% di ALA è stata ampiamente valutata nella malattia di Bowen con più di 14 studi di confronto aperti e tre randomizzati. I tassi di guarigione riportati finora sono i migliori per tutti i tumori epiteliali o precursori (fino al 100%).

In un recente studio di Salim et al., la PDT con ALA come fotosensibilizzante è stata confrontata con il trattamento con 5-fluorouracile topico (5-FU).

Il 5-FU è un farmaco antitumorale che ha effetti antimetabolita: evita che si formi la timina e quindi inibisce la sintesi di DNA e RNA arrestando la crescita cellulare.

In questo studio 40 pazienti con una o tre lesioni di malattia di Bowen precedentemente non trattata e istologicamente provata hanno ricevuto PDT o 5-FU.

Il fotosensibilizzante ALA 20% in emulsione olio/acqua è stato applicato 4 ore prima dell'illuminazione con una sorgente luminosa incoerente ($\lambda_{em} = 630 \pm 15$ nm; 50–90 mW/cm², 100 J/cm²).

Il trattamento con 5-FU è stato svolto una volta al giorno nella prima settimana e poi due volte al giorno durante le settimane 2-4.

Al primo follow-up alla settimana 6, entrambe le applicazioni ALA-PDT e 5-FU sono state ripetute, se necessario. Ventinove delle 33 lesioni (88%) trattate con la terapia fotodinamica hanno mostrato una risposta completa rispetto al 67% dopo 5-FU (22 su 33).

Dopo 1 anno di follow-up, ulteriori recidive hanno ridotto i tassi di clearance clinica completa all'82% e al 42%, rispettivamente.

4.3.2 Carcinoma delle cellule basali (BCC)

La terapia fotodinamica con ALA come fotosensibilizzante è stata utilizzata per trattare il carcinoma delle cellule basali (BCC) superficiale e nodulare.

Sei studi clinici randomizzati hanno riportato i risultati della PDT per la BCC nodulare; 5 hanno valutato l'efficacia della PDT nel trattamento della BCC superficiale e 2 sono stati eseguiti in pazienti con BCC mista superficiale e nodulare.

Nel più grande studio di singola istituzione sono stati studiati 1440 BCC nodulari e superficiali che sono stati trattati con la terapia fotodinamica.

La PDT che utilizza, come fotosensibilizzante, il porfimer sodico somministrato per via sistemica ha mostrato un tasso di risposta completa iniziale (6 mesi) del 92%, con un tasso di recidiva inferiore al 10% a 4 anni dalla terapia.

In questa stessa istituzione, è stato raggiunto un tasso di risposta completa del 92% utilizzando la terapia fotodinamica con ALA in 330 pazienti con BCC superficiale, ma il tasso di risposta è sceso al 71% in 75 pazienti con BCC nodulare.

In uno studio randomizzato multicentrico di PDT con MAL come fotosensibilizzante, rispetto alla crioterapia per BCC superficiale, i tassi di risposta completa a 3 mesi sono stati rispettivamente del 97% e del 95%, con tassi di recidiva a 5 anni del 22% e del 20% per PDT con MAL e crioterapia, rispettivamente.

In questo studio, il risultato cosmetico da eccellente a buono è stato dell'89% per la PDT con MAL e il 50% per la crioterapia.

Tuttavia, quando la terapia fotodinamica viene confrontata con la chirurgia per BCC, la PDT con ALA o MAL mostra costantemente un aumento del tasso di recidiva rispetto alla chirurgia sia per la BCC superficiale che nodulare.

Uno studio randomizzato controllato di PDT con MAL rispetto all'escissione chirurgica in 196 pazienti con BCC superficiale ha mostrato un tasso di recidiva del 9,3% per la terapia fotodinamica rispetto a un tasso di recidiva dello 0% per l'intervento chirurgico a 12 mesi. Tuttavia, il risultato cosmetico da buono a eccellente è stato rispettivamente del 94% e del 60% per i pazienti trattati con PDT ed escissione chirurgica.

Allo stesso modo, negli studi di terapia fotodinamica rispetto alla chirurgia per BCC nodulare, i tassi di recidiva sono inferiori al 5% per la chirurgia contro il 14% al 30% per PDT con ALA. Come con il BCC superficiale, gli effetti cosmetici si sono costantemente dimostrati più favorevoli con la terapia fotodinamica con ALA.

In sintesi, la PDT può essere un'alternativa terapeutica appropriata ed efficace alla criochirurgia o all'escissione chirurgica per pazienti selezionati con BCC.

4.4 Tumori della testa e del collo

La terapia fotodinamica è stata impiegata con successo per trattare i carcinomi precoci della cavità orale, della faringe e della laringe, preservando il tessuto normale e le funzioni vitali della parola e della deglutizione.

Diverse istituzioni hanno pubblicato una piccola serie di risultati che dimostrano l'efficacia della PDT per il cancro della testa e del collo.

Solo un piccolo studio clinico ha confrontato la PDT con porfimer sodico con chemioterapia (5-FU e cisplatino) nel trattamento del carcinoma rinofaringeo. Sebbene non siano stati forniti dettagli sulle procedure di randomizzazione o sull'accecamento, la risposta clinica è stata migliore con PDT e c'è stato un miglioramento nel punteggio delle prestazioni di Karnofsky^[2]. Biel ha riportato il più grande studio in cui oltre 300 pazienti (maturati in un periodo clinico di 15 anni) sono stati trattati con PDT mediata dal porfimer sodico. Tra le lesioni trattate, c'erano prevalentemente carcinoma squamocellulare (SCC) del cavo orale, della faringe o della laringe, ma anche sarcoma di Kaposi, melanoma e SCC nella zona della testa e del collo.

Il protocollo di trattamento più comunemente prevedeva la somministrazione di 2,0 mg/kg di porfimer sodico 48 ore prima dell'irradiazione con 630 nm di luce da un laser a colorante pompato al neodimio ittrio alluminio granato (Nd:YAG). Le fluenze luminose erogate variavano tra 50 e 75 J/cm² per cavità orale, rinofaringea e lesioni cutanee e 80 J / cm² per tumori laringei.

Tra il gruppo riportato, 133 pazienti presentavano carcinomi laringei di 3 tipi (CIS, T1N0 e T2N0) ricorrenti o primari e sono stati trattati con la terapia fotodinamica con intento curativo. Dopo una singola procedura PDT, i pazienti sono stati seguiti in media per 96 mesi e a 5 anni hanno dimostrato un tasso di guarigione del 90%.

Il secondo gruppo di pazienti sottoposti a PDT era composto da 138 pazienti con 2 tipi di cancro del cavo orale (CIS e T1N0 SCC). Allo stesso modo, è stato somministrato un trattamento PDT e i pazienti sono stati seguiti per un massimo di 211 mesi. Tutti i pazienti sono stati segnalati per ottenere risposte patologiche e cliniche complete e il tasso di guarigione a 5 anni è rimasto al 100%.

La terapia fotodinamica è stata utilizzata anche per i pazienti con stadi più avanzati delle lesioni del cavo orale.

[2] La scala di Karnofsky è una scala di valutazione sanitaria dei pazienti calcolata tenendo conto della qualità della vita del paziente. La scala ha come scopo quello di stimare la prognosi, definire lo scopo delle terapie e determinarne la pianificazione

Cinquantadue pazienti con tumori di stadi più avanzati (T2N0 e T3N0 SCC) hanno ricevuto un singolo trattamento PDT che ha portato a una risposta patologica e clinica completa, offrendo un tasso di guarigione del 100% a 3 anni.

Complessivamente, oltre 500 pazienti con lesioni del cavo orale in fase iniziale, della laringe, della faringe e del rinofaringe sono stati trattati con la terapia fotodinamica a base di porfimer sodico in tutto il mondo con un successo simile. Il piccolo numero di pazienti che hanno avuto recidive è stato solitamente recuperato con PDT ripetuta o resezione chirurgica.

Le complicanze osservate in queste serie erano limitate alla fotosensibilità cutanea e il dolore locale dopo la terapia era solitamente controllato da analgesici orali.

L'intenso sviluppo di una seconda generazione di fotosensibilizzanti ha portato alla loro entrata in applicazione clinica anche nelle lesioni della testa e del collo.

Diversi studi hanno riportato l'uso dei PS di seconda generazione come ALA e temoporfin.

I grandi studi multicentrici di fase 2 hanno valutato l'applicazione della PDT mediata da temoporfin nel trattamento dei tumori orofaringei primari.

Lo studio di Hopper et al. su pazienti con carcinoma orale precoce, in cui i tumori misuravano fino a 2,5 cm di diametro, ha riportato un tasso di risposta completa dell'85% (97 su 114 pazienti) a 12 settimane e un tasso di sopravvivenza libera da malattia del 75% a 2 anni.

In un altro studio di Copper et al, la terapia fotodinamica è stata utilizzata nel trattamento di un totale di 27 pazienti con multipli tumori primari della testa e del collo. I tassi di guarigione per la malattia in stadio I o in situ erano dell'85% contro il 38% per la malattia in stadio II / III.

Lo studio più interessante ha riportato l'applicazione della PDT mediata da temoporfin per la malattia avanzata.

Un totale di 128 pazienti con carcinoma avanzato della testa e del collo sono stati trattati con una singola sessione PDT. I pazienti inclusi in questo studio avevano fallito la terapia convenzionale o non erano adatti a tale trattamento.

La terapia fotodinamica erogata 96 ore dopo la somministrazione di temoporfin ha permesso una riduzione della massa tumorale al 100% nel 43% delle lesioni e le lesioni rimanenti sono state ridotte almeno del 50%. In questo studio, la riduzione della massa tumorale è stata misurata per ogni lesione moltiplicando la lunghezza della lesione per la sua larghezza.

La riduzione della massa tumorale del 100% rappresentava una completa clearance tumorale locale. Più della metà dei pazienti trattati ha anche ottenuto sostanziali benefici per la qualità della vita.

Nel complesso, i tassi di risposta completa determinati per ogni paziente secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità erano del 13%, ma è interessante notare che questa

cifra è salita al 30% quando la superficie totale del tumore poteva essere illuminata e la stima della profondità era inferiore a 1 cm.

Uno studio relativamente limitato condotto con ALA per le lesioni della testa e del collo ha riportato risultati leggermente inferiori a quelli osservati con porfimer sodico e temoporfin.

Nel loro insieme, i dati degli studi di fase 1/2 suggeriscono fortemente che la terapia fotodinamica potrebbe essere un'efficace modalità di trattamento primario e alternativo per i pazienti che presentano tumori precoci della testa e del collo. Sono necessarie ulteriori ricerche in questo settore.

4.4.1 Papilloma virus

Il problema della papillomatosi respiratoria attira da anni l'attenzione dei ricercatori.

Il papilloma laringeo è un tumore benigno, ma è soggetto a rapida crescita e frequente recidiva dopo la localizzazione nel punto più stretto del tubo respiratorio. Ad oggi, non esiste un trattamento causale di questa malattia. Sono stati sviluppati gli approcci combinati al trattamento della papillomatosi respiratoria, combinando il trattamento chirurgico e conservativo. Tuttavia, non hanno risolto il problema principale di questa malattia, vale a dire la frequente recidiva. Inoltre, a causa della frequente ricorrenza della malattia, molte operazioni portano a cicatrici nella laringe e nella trachea e alla violazione delle loro funzioni.

Nell'ultimo decennio, la terapia fotodinamica viene utilizzata attivamente sia all'estero che nel nostro paese come metodo alternativo per il trattamento di questa malattia.

Pertanto, Nasedkin et al. riportano i risultati del trattamento di 19 pazienti con diagnosi di papillomatosi respiratoria da PDT. 4-6 settimane dopo la PDT, tutti i pazienti hanno mostrato un effetto terapeutico e la completa eradicazione dell'infezione da HPV nel 77% dei casi.

Gli autori osservano che, dopo il trattamento, è stata registrata la comparsa di cicatrici nella laringe e nella trachea, o si è notato l'aggravamento del processo cicatriziale esistente.

Attualmente, il ruolo principale nella patogenesi dello sviluppo della patologia cervicale pretumorale e neoplastica è giocato dal papillomavirus umano (HPV) altamente oncogenico, vale a dire il tipo 16, 18, 31, 33, 45 e 52.

Negli ultimi anni sono apparse pubblicazioni scientifiche sulla prevenzione e il trattamento della patologia cervicale pretumorale e tumorale associata all'HPV da parte della PDT.

Trushina et al. riportano i risultati del trattamento di 104 pazienti con diagnosi di displasia di 2° o 3° grado e carcinoma in situ della cervice, associato dai genotipi HPV altamente oncogeni con fotoma. Dopo la PDT, è stata raggiunta una completa eradicazione del DNA dell'HPV nel 94% dei casi e nel 6% dei casi è stata diagnosticata una parziale eradicazione dell'HPV, che mostra un pronunciato effetto antivirale del trattamento.

4.5 Tumori dell'apparato digerente

L'applicazione della terapia fotodinamica nel tratto gastrointestinale (GI) è stata suddivisa in 2 gruppi: PDT dell'esofago e oltre. L'esofago di Barrett, vari gradi di displasia e cancro esofageo precoce sono le applicazioni della PDT meglio studiate nel tratto gastrointestinale.

Le condizioni premaligne come l'esofago di Barrett con displasia di alto grado sono teoricamente ideali per la terapia fotodinamica. Si tratta di aree mucose superficiali e di grandi dimensioni che sono facilmente accessibili alla luce.

4.5.1 Esofago di Barrett

L'esofago di Barrett è lo sviluppo di una metaplasia di tipo intestinale nell'esofago ed è associato alla malattia da reflusso gastroesofageo. La displasia può insorgere nel contesto dell'esofago di Barrett e può portare allo sviluppo di adenocarcinoma.

Sebbene storicamente il trattamento standard fosse l'esofagectomia distale (esportazione della parte distale dell'esofago), questo trattamento è associato a una morbilità significativa e a un tasso di mortalità dal 3% al 5%. Pertanto, le terapie ablative endoscopiche sono diventate alternative interessanti per i pazienti con esofago di Barrett, tra cui la coagulazione del plasma di argon e la terapia fotodinamica.

Sette studi clinici randomizzati sono stati riportati per valutare la PDT in pazienti con esofago di Barrett con displasia di alto grado o carcinoma superficiale. La maggior parte erano relativamente piccoli, includevano meno di 50 pazienti e non riferivano chiaramente sui metodi di studio. Pertanto, è prematuro affermare se la PDT è superiore, equivalente o inferiore ad altri trattamenti ablativi. Gli effetti avversi più frequenti includevano fotosensibilità prolungata della pelle e stenosi esofagee, specialmente quando si utilizza porfimer sodico come fotosensibilizzante. Non ci sono informazioni sufficienti sui fattori clinici che potrebbero essere utili per prevedere la probabilità di stenosi dopo PDT.

Un totale di 102 pazienti con esofago di Barrett e displasia di alto grado (69 pazienti) o adenocarcinoma della mucosa (33 pazienti) sono stati trattati con PDT utilizzando porfimer sodico come alternativa all'esofagectomia.

Dopo il trattamento, c'è stata completa rimozione dell'epitelio ghiandolare con un ciclo di PDT nel 56% dei pazienti. Le stenosi si sono verificate in 20 pazienti (20%) e sono stati gli eventi avversi gravi più comuni.

La terapia fotodinamica non è riuscita a rimuovere la displasia o il carcinoma in 4 pazienti e la successiva esofagectomia è stata curativa in 3 di questi pazienti.

Gli autori hanno concluso che la PDT è un trattamento di prima linea altamente efficace, sicuro e minimamente invasivo per i pazienti con displasia di Barrett e adenocarcinoma della mucosa.

Uno studio randomizzato di fase 3 sulla PDT mediata da porfimer sodico per l'esofago di Barrett e la displasia di alto grado è stato eseguito dall'International Photodynamic Group for High-Grade Dysplasia nell'esofago di Barrett. 199 pazienti sono stati sottoposti al trattamento con omeprazolo (37 pazienti) o omeprazolo con PDT (128 pazienti).

A 5 anni, la terapia fotodinamica era significativamente più efficace dell'omeprazolo da solo nell'eliminare la displasia di alto grado (77% [106 su 138 pazienti] vs 39% [27 su 70 pazienti]). È sulla base di questi dati che la FDA statunitense ha approvato la PDT mediata dal porfimer sodico per i pazienti con esofago di Barrett e displasia di alto grado che non subiscono un intervento chirurgico.

Va notato che in una recente revisione si è concluso che l'ablazione con radiofrequenza ha significativamente meno complicazioni rispetto alla terapia fotodinamica ed è efficace nell'eradicare sia la displasia che l'esofago di Barrett. I dati di follow-up a lungo termine sono ancora necessari prima che l'ablazione a radiofrequenza sia utilizzata nelle cure cliniche di routine.

Questi studi di fase 2 e 3 della PDT per la displasia di alto grado dimostrano che questa terapia previene lo sviluppo di carcinoma invasivo ed è un'opzione di trattamento sicura e affidabile. Nonostante questa valutazione positiva, ci sono alcune sfide. La formazione di stenosi, la potenziale fototossicità della pelle, il forte dolore toracico e la nausea sono piuttosto problematici. Si ritiene, tuttavia, che con una dosimetria migliorata e nuovi fotosensibilizzanti tali limitazioni potrebbero essere superate.

4.5.2 Cancro esofageo

Corti et al hanno seguito 62 pazienti con cancro esofageo di diversi tipi che sono stati trattati con PDT mediata da un derivato dell'ematoporfirina (HPD). Diciotto di questi pazienti avevano CIS (Tis), 30 avevano tumori al primo stadio (T1), 7 avevano tumori al secondo stadio (T2) e 7 avevano recidiva di tumori nel sito anastomotico da un precedente intervento chirurgico. Le radiazioni sono state somministrate a pazienti selezionati.

Il tasso di risposta completa dopo PDT da solo è stato del 37% (23 su 62 pazienti) ed è stato dell'82% (51 su 62 pazienti) dopo PDT e radiazioni.

Il tasso di risposta completa alla PDT da sola è stato il più alto nei pazienti Tis/T1 (44%) rispetto ai pazienti T2 (28%). I pazienti con recidiva nel sito anastomotico non hanno risposto alla PDT. Di coloro che hanno avuto una risposta completa, il 48% è rimasto libero dalla malattia durante il periodo di follow-up (intervallo, 3 mesi-90 mesi). Sono stati riportati tre casi (5%) di stenosi esofagea e 1 caso (< 2%) di fistola tracheoesofagea.

Sulla base di questi dati, gli autori hanno concluso che la terapia fotodinamica è efficace per il cancro esofageo in fase iniziale e hanno anche dimostrato che la radioterapia poteva essere utilizzata in quei pazienti che non rispondevano completamente alla PDT. Ciò che è anche chiaro da questi studi è che nei tumori con una maggiore profondità di penetrazione (T2 o superiore), la PDT non è un'opzione di trattamento ottimale.

4.5.3 Tumori nel tratto gastrointestinale

La terapia fotodinamica è stata applicata a una varietà di tipi di tumore nel tratto gastrointestinale oltre all'esofago. I primi studi clinici dal Giappone di PDT nello stomaco hanno suggerito grandi promesse, ma purtroppo non sono stati seguiti da studi clinici randomizzati fino ad oggi.

La PDT per i tumori duodenali, ampollari precoci e gli adenomi avanzati è stata studiata anche in studi che hanno indicato risultati promettenti, ma sono necessari ulteriori lavori per ottimizzare le condizioni di trattamento. I risultati più promettenti sono stati raggiunti per il colangiocarcinoma (CC).

Casi clinici di PDT per CC hanno iniziato ad emergere negli anni 90, Ortner et al. hanno pubblicato uno studio di 9 pazienti con CC inoperabile trattati con PDT mediata dal porfimer sodico.

In uno studio di follow-up, sono stati trattati 70 pazienti, di cui 20 randomizzati a PDT seguiti da stent plastico bilaterale. La sopravvivenza mediana nel gruppo PDT più stent è stata di ben 493 giorni rispetto ai soli 98 giorni del gruppo trattato con il solo stenting. Anche la qualità della vita dei pazienti è migliorata in modo significativo.

Altri studi hanno mostrato risultati simili. Sebbene solo 2 studi clinici per CC siano stati randomizzati, entrambi hanno raggiunto una conclusione simile, vale a dire che la terapia fotodinamica ha un effetto terapeutico sul colangiocarcinoma non resecabile.

La complicanza più comune è stata la colangite, che si è sviluppata in un paziente su quattro sottoposto a PDT più stenting, che era superiore ai tassi osservati nei pazienti di controllo trattati con il solo stenting. Altri rari effetti avversi riportati includono colecistite, formazione di ascessi, pancreatite e perdite biliari. Di conseguenza, è stato recentemente avviato uno studio clinico multicentrico per ottenere l'approvazione normativa negli Stati Uniti e in Canada.

Tra le altre applicazioni per la PDT nel tratto gastrointestinale, ci sono studi sulla terapia fotodinamica per i tumori pancreatici non resecabili.

Numerosi rapporti hanno esaminato l'uso della PDT per sradicare i polipi del colon e per palliare i tumori voluminosi del colon e del retto.

L'uso della terapia fotodinamica in questi tumori è ancora considerato sperimentale perché non ci sono dati di alto livello a supporto dell'uso di routine della PDT per queste indicazioni in questo momento.

Inoltre, la PDT può avere efficacia nel trattamento del carcinoma epatocellulare, che rimane una delle forme più comuni di cancro in tutto il mondo. I primi risultati degli studi clinici sono stati piuttosto promettenti e uno studio di fase 3 è attualmente in corso per valutare l'efficacia della terapia fotodinamica mediata da talaporfina utilizzando LED.

4.6 Tumori dell'apparato respiratorio

4.6.1 Carcinoma polmonare centrale in fase iniziale

Negli ultimi decenni, il cancro del polmone occupa costantemente il primo posto nella struttura della morbilità e della mortalità per cancro.

Il potenziamento della diagnosi endoscopica delle prime forme di cancro della trachea e dei grandi bronchi ha stimolato lo sviluppo di un nuovo metodo nel trattamento endoscopico, cioè la chirurgia endoluminale radicale o convenzionalmente radicale con rimozione del tumore maligno primario, che colpisce solo la mucosa bronchiale.

Il tipo standard di trattamento per il carcinoma polmonare centrale precoce è la chirurgia. Tuttavia, per circa il 20-50% dei pazienti è funzionalmente inutilizzabile perciò vengono sottoposti a radioterapia o non vengono trattati affatto.

La direzione più promettente nel trattamento dei pazienti con cancro del polmone è la terapia fotodinamica, che può essere utilizzata in combinazione con metodi convenzionali.

Negli ultimi anni, l'esperienza clinica di metodi di trattamento funzionale-parsimoniosi e preservanti degli organi per questa malattia utilizzando la PDT è stata accumulata.

Secondo Hayata et al., l'efficienza della PDT per il carcinoma polmonare centrale precoce (CLC) dipende dalla forma e dalle dimensioni crescenti del cancro del bronco primario. Pertanto, per un tipo superficiale di tumori (fino a 5 mm), si ottiene una regressione completa con PDT nel 91% dei casi e per i tumori da 5 a 10 mm - nell'89,4% dei casi. I tipi di tumore nodulare e polipoide con diametri fino a 5 mm, una regressione completa è stata osservata nel 93,7% dei casi, mentre per i tumori da 5 a 10 mm – nel 62,0% dei casi.

Mathur et al. dopo terapia fotodinamica in 99 pazienti con CLC precoce con tumore fino a 1 cm di diametro, è stata osservata una regressione completa nel 95% dei pazienti e con la dimensione del tumore di 2 cm o più nel 46% dei casi.

Il miglior risultato PDT è stato osservato con la dimensione del tumore fino a 1 cm quando il bordo distale del tumore era chiaramente visibile alla broncoscopia. In questo caso, è stata

raggiunta una regressione completa nel 98% dei casi. La recidiva tumorale è stata diagnosticata nel 13% dei pazienti.

In uno studio presentato da ricercatori del Regno Unito, 517 pazienti sono stati sottoposti a terapia fotodinamica ed è stata registrata una sopravvivenza a 5 anni con regressione completa del tumore del 70%.

Utilizzando la PDT (23 tumori) presso la Mayo Clinic (USA), è stata raggiunta una regressione tumorale completa nel 69,5% dei casi. Durante il follow-up, il 24% dei pazienti in questo gruppo ha mostrato un nuovo focus del cancro del polmone.

Ci sono prove di ricercatori nazionali sui risultati PDT per CLC precoce in 37 pazienti con fotosensibilizzanti locali (fotoema, radachlorin, fotosensi).

Come risultato del trattamento, è stata ottenuta una regressione tumorale completa nell'87% dei pazienti. Secondo molti autori nazionali e stranieri, la terapia fotodinamica per il CLC è un metodo altamente efficace. Il metodo non ha controparti reali, specialmente nei pazienti con lesioni multiple dei bronchi primari e ad alto rischio di complicanze chirurgiche.

L'uso di questo metodo consente di migliorare i risultati del trattamento conservativo degli organi dei malati di cancro.

4.6.2 Tumori maligni stenotici delle vie respiratorie

L'atelettasia polmonare e la polmonite causate dall'occlusione del lume bronchiale compromettono la qualità della vita dei pazienti e ritardano l'inizio del trattamento specializzato nella maggior parte dei pazienti.

La terapia fotodinamica è un trattamento alternativo per le cure palliative di pazienti inoperabili. La letteratura contiene informazioni sulla PDT con fotosensibilizzanti domestici in 55 pazienti con tumori polmonari maligni stenotici nella posizione centrale. Dopo il trattamento, questo gruppo di pazienti ha avuto un beneficio clinico sotto forma di ridotta stenosi tumorale dei bronchi con vari gradi di gravità, che a sua volta porta a una migliore qualità della vita.

4.6.3 Lesione pleurica primaria e metastatica

L'accumulo di liquido nella cavità pleurica è una frequente manifestazione clinica di lesioni pleuriche maligne ed è comunemente diagnosticato con molte posizioni tumorali.

La chemioterapia di combinazione sistemica viene utilizzata per il trattamento della pleurite metastatica; vengono somministrati farmaci antitumorali intrapleurici non specifici. L'accumulo di liquidi nella cavità pleurica si arresta dopo chemioterapia sistemica solo nel 30-60% dei casi, in media.

Negli ultimi anni, la terapia fotodinamica intrapleurica prolungata con fotoni è stata applicata per il trattamento della pleurite nel tumore primario e nella pleura metastatica. L'irradiazione laser della cavità pleurica viene eseguita attraverso i diffusori cilindrici installati per tutto il periodo di trattamento nelle aree con la più grande lesione tumorale.

Secondo diversi autori, la PDT intrapleurica prolungata nei pazienti con mesotelioma e pleura metastatica consente di ottenere una terminazione stabile dell'essudazione intrapleurica nel 92% dei pazienti durante 3,5 anni di follow-up. Pertanto, la PDT intrapleurica prolungata della pleurite maligna consente di ottenere un buon effetto a lungo termine e può essere il metodo di scelta per il trattamento della pleurite maligna. La PDT intrapleurica crea condizioni favorevoli, come, ad esempio, la cessazione dell'accumulo di liquidi nella cavità pleurica, per un ulteriore trattamento del cancro e per il miglioramento della qualità della vita di questo grande gruppo di pazienti per un lungo periodo.

4.7 Tumore della vulva

Il cancro vulvare è al quarto posto nella struttura della malattia oncoginecologica. La sua frequenza tra i tumori maligni degli organi genitali femminili è del 5-8%. La prevenzione e il trattamento del cancro vulvare è una questione urgente della moderna oncologia clinica ginecologica.

Il cancro della vulva è comunemente preceduto da una varietà di malattie di fondo e precancerose. La malattia di base della vulva è l'iperplasia squamosa e il lichen sclerosus.

Negli ultimi anni, c'è stato un aumento del numero di malattie degenerative della vulva, del lichen sclerosus e dell'iperplasia vulvare a cellule squamose, contro le quali, secondo diversi autori, i tumori maligni compaiono nel 9-49% dei casi. Nel 20-30% dei casi, il cancro vulvare si sviluppa sullo sfondo della displasia. Un trattamento conservativo prolungato di pazienti con patologia pretumorale, senza verifica morfologica del processo, porta a una diagnosi ritardata del cancro. Mentre il cancro vulvare è una forma visivamente accessibile di tumori maligni, oltre il 50% dei pazienti arriva alle istituzioni mediche specializzate con forme generalizzate della malattia (2° o 3° grado).

La pianificazione e l'implementazione del trattamento di pazienti con malattia pretumorale e cancro della vulva è associata a notevoli difficoltà. Il tumore si trova spesso in prossimità di importanti strutture anatomiche (uretra, vagina, retto) o si estende a loro, il che complica l'intervento chirurgico. Il rifiuto dalla resezione di queste strutture anatomiche peggiora significativamente la prognosi per il paziente. La terapia di combinazione è la più efficace. Tuttavia, in alcuni pazienti, la terapia di combinazione non può essere eseguita a causa di gravi comorbidità, escludendo qualsiasi tipo di intervento chirurgico.

Le possibilità del cancro vulvare e della terapia precancerense si sono ampliate dopo l'introduzione della terapia fotodinamica nella pratica clinica.

L'analisi della letteratura mostra che la PDT è diventata abbastanza diffusa per il cancro di fondo, pre e primario della vulva negli ultimi anni.

Un articolo di autori nazionali analizza i risultati del trattamento per i pazienti con malattia degenerativa della vulva, che sono stati sottoposti a PDT utilizzando fotosensibilizzanti domestici. Il trattamento è stato effettuato su 30 pazienti con lesioni della vulva. Per la natura della patologia rilevata della vulva, il lichen sclerosus della vulva è stato verificato in 20 pazienti (66,7%), l'iperplasia squamosa della vulva si è osservata in 8 pazienti (26,6%) e una distrofia mista in 2 pazienti (6,7%). L'età delle pazienti variava da 33 a 80 anni, l'età media era di 56,5 anni. Una remissione clinica completa nel gruppo della malattia vulvare è stata osservata in 27 delle 30 pazienti (90%).

In tutti i casi, è stato registrato un buon effetto cosmetico, che è particolarmente importante per le donne in età riproduttiva.

Secondo un altro studio clinico, è stato analizzato l'esito della PDT in 67 pazienti. Il lichen sclerosus della vulva è stato verificato in 36 pazienti (53,7%), un'iperplasia squamosa della vulva in 16 pazienti (23,9%) e una neoplasia intraepiteliale della vulva dal 1° al 3° grado in 15 pazienti (22,4%). Una remissione clinica completa è stata osservata in 59 dei 67 pazienti (88,1%). 8 (11,9%) persone hanno avuto una remissione parziale, che ha richiesto una nuova PDT, dopodiché è stata diagnosticata la cura clinica.

La terapia fotodinamica del processo distrofico interessato nell'area della vulva ha impedito la progressione della malattia e ha permesso di raggiungere il recupero clinico nel 92,5% delle pazienti.

L'analisi degli esiti della PDT utilizzando i fotosensibilizzanti domestici nel trattamento delle malattie degenerative della neoplasia intraepiteliale della vulva ha mostrato un'elevata efficacia terapeutica con effetti collaterali minimi e la mancanza di complicanze dopo il trattamento.

La terapia fotodinamica consente la conservazione degli organi per le pazienti con malattie della vulva senza compromettere la loro qualità di vita. Tutto ciò testimonia l'elevata efficienza di questo metodo nel trattamento di pazienti con malattie della vulva e le prospettive di ulteriore sviluppo di quest'area in oncologia ginecologica.

4.8 Tumori dell'apparato urinario

4.8.1 Cancro della prostata

I pazienti con cancro alla prostata che scelgono di sottoporsi a radioterapia definitiva hanno

opzioni limitate per la terapia di salvataggio per insufficienza locale isolata. Inoltre, la gestione del carcinoma prostatico in fase iniziale con chirurgia o radioterapia ionizzante ha significative morbilità a causa della vicinanza di strutture come nervi, vescica e retto.

Visti i pochi danni imposti dalla luce visibile con PDT, la terapia fotodinamica ha il potenziale per trattare selettivamente la prostata risparmiando i tessuti normali circostanti.

La luce può essere trasmessa all'intera ghiandola prostatica utilizzando fibre ottiche interstiziali a diffusione cilindrica. A differenza della chemioterapia o della radioterapia, il meccanismo di uccisione cellulare da parte della PDT non dipende dal danno al DNA o dagli effetti del ciclo cellulare, diminuendo le possibilità di resistenza crociata della terapia ed eliminando gli effetti tissutali normali tardivi come la seconda malignità. Tutti questi fattori si combinano per rendere il cancro alla prostata un obiettivo attraente per lo sviluppo di studi clinici.

Diversi gruppi hanno pubblicato i risultati degli studi clinici per la terapia fotodinamica della prostata utilizzando fotosensibilizzanti di seconda generazione.

In uno studio pilota sulla PDT mediata da temoporfin, 14 pazienti che avevano subito un fallimento locale confermato dalla biopsia dopo radioterapia per il cancro alla prostata in fase iniziale sono stati trattati utilizzando 8 fibre ottiche impiantate, interstiziali e cilindricamente diffuse. Di questi pazienti, 13 hanno ricevuto una dose elevata di luce ($\geq 50 \text{ J/cm}^2$).

La risposta dell'antigene prostatico specifico alla terapia è stata osservata in 9 pazienti e una risposta patologica completa è stata osservata in 5 pazienti.

Quattro pazienti hanno sviluppato incontinenza da stress, 4 pazienti hanno sviluppato una ridotta funzione erettile e un paziente ha sviluppato una fistola urorettale.

In un rapporto di follow-up della PDT mediata da temoporfin come terapia di prima linea, 6 pazienti con carcinoma prostatico confinato in organo, sono stati trattati con 4-8 fibre interstiziali con impianti progettati per coprire solo le aree della prostata con malattia comprovata da biopsia.

Quattro di questi pazienti hanno avuto una seconda sessione di PDT a causa della malattia persistente confermata dalla biopsia a 3 mesi di follow-up. Sebbene il trattamento sia stato relativamente ben tollerato e tutti i pazienti abbiano mostrato evidenza di necrosi all'imaging post-procedura o alla biopsia, tutti e 6 i pazienti hanno avuto una malattia residua dopo PDT.

Un altro gruppo ha studiato la motexafin lutezio (MLu) come fotosensibilizzante per la PDT della prostata. Nello studio di fase 1, 17 pazienti con carcinoma prostatico localmente ricorrente dopo radioterapia definitiva sono stati trattati con dosi crescenti di luce a 732 nm (rossa) utilizzando fibre interstiziali. L'obiettivo primario di questo studio era determinare la dose massima tollerata e le tossicità dose-limitanti della PDT prostatica mediata da MLu.

Un importante obiettivo secondario era quello di iniziare a sviluppare la capacità di eseguire misurazioni in tempo reale delle proprietà ottiche dei tessuti, dei livelli tissutali di ossigeno e del fotosensibilizzante per consentire infine la modulazione della fluenza della luce in tempo reale che avrebbe fornito una dose più omogenea di PDT all'intera ghiandola prostatica.

Come nello studio temeporfin, un paziente ha sviluppato una fistola uretrale che è stata attribuita alla disomogeneità della dose leggera. Il resto delle tossicità osservate in questi pazienti erano da lievi a moderate e consistevano in tossicità urinarie, compresa l'incontinenza da stress.

Un altro gruppo ha studiato la terapia fotodinamica mirata ai vasi utilizzando palladio (Pd) - padoporfina e un breve intervallo farmaco-luce. Nello studio di fase 1, 24 pazienti con insufficienza locale dopo la radioterapia definitiva per l'adenocarcinoma prostatico sono stati trattati con PDT mediata da padoporfina utilizzando 2 fibre interstiziali.

Questo studio ha dimostrato che la PDT mirata ai vasi potrebbe essere eseguita in modo sicuro in questa popolazione di pazienti. Nello studio di fase 2 di follow-up, 28 pazienti sono stati trattati con dosi leggere crescenti. Dopo 6 mesi di follow-up, è stato notato meno cancro residuo alla biopsia con l'aumentare della dose leggera.

Tutti hanno avuto biopsie negative al follow-up se più del 60% della prostata è stato determinato come avascolare dalla risonanza magnetica post-PDT (MRI).

Le tossicità erano significative, con 2 pazienti che hanno sviluppato fistole uretrorettali.

Insieme, questi studi suggeriscono che, sebbene la PDT alla prostata sia fattibile, sarà necessario un trattamento completo dell'intera ghiandola e tecniche e dosimetrie migliorate saranno fondamentali per fornire un profilo di tossicità accettabile.

4.8.2 Cancro della vescica

I tumori della vescica, che sono spesso superficiali e multifocali, possono essere valutati e rimossi endoscopicamente. Inoltre, la geometria della vescica dovrebbe consentire una migliore e omogenea erogazione della luce.

Questi fattori rendono il cancro della vescica superficiale un bersaglio attraente per la terapia fotodinamica. In generale, i tassi di risposta precoce (2-3 mesi) alla PDT sono stati osservati in circa il 50-80% dei pazienti, con risposte durature a lungo termine (1-2 anni) osservate nel 20-60% dei pazienti. Va notato che molti dei pazienti trattati in questi studi avevano una malattia ricorrente che si è sviluppata dopo terapie standard come il bacillo Calmette-Guérin (BCG).

I primi studi utilizzavano PDT mediato da HPD (derivato dell'ematoporfirina). In uno studio, la PDT focale mediata da HPD è stata utilizzata per trattare 50 carcinomi superficiali a cellule

transizionali della vescica (TCC) in 37 pazienti e ha raggiunto un tasso di risposta completa del 74%.

Un altro studio ha utilizzato la PDT mediata da HPD per trattare l'intera parete della vescica per 34 pazienti con CIS refrattaria della vescica e ha raggiunto un tasso di risposta completa del 73,5% a 3 mesi. Tuttavia, entro 2 anni, il 77,8% di questi pazienti ha manifestato recidiva di malattia.

In questi studi, il trattamento del cancro della vescica superficiale con PDT è generalmente ben tollerato, con disuria, ematuria e fotosensibilità cutanea che sono le tossicità acute più comuni. Tuttavia, la fibrosi della parete della vescica / ridotta capacità della vescica è stata e continua ad essere un problema in alcuni pazienti trattati.

Con una migliore dosimetria e l'uso del porfimer sodico come fotosensibilizzante, altri ricercatori hanno raggiunto tassi di risposta completa duraturi fino al 60% per i pazienti con CIS vescicale refrattaria o TCC superficiale. Studi con ALA applicato localmente (intravesiciale) dimostrano che tassi di risposta completa duraturi simili dal 52% al 60% a 2-3 anni possono essere raggiunti per i pazienti con CIS vescicale refrattaria al trattamento senza la prolungata fotosensibilità cutanea sperimentata quando si utilizza porfimer sodico.

Sebbene la maggior parte dei pazienti trattati con PDT vescicale siano refrattari al BCG, uno studio randomizzato controllato ha confrontato una singola PDT mediata dal porfimer sodico con più trattamenti BCG (induzione più mantenimento) e ha scoperto che queste terapie sono equivalenti nella risposta al trattamento duratura.

Studi che combinano immunoterapie intravesicicali come BCG o chemioterapie come la mitomicina C con la terapia fotodinamica hanno dimostrato che queste terapie possono migliorare significativamente la reattività PDT dei tumori della vescica.

Nonostante questi risultati promettenti, la PDT per il cancro della vescica rimane in gran parte sperimentale con un uso limitato.

La terapia fotodinamica per il cancro della vescica è stata approvata in Canada e in alcune nazioni dell'UE, ma non è stata approvata dalla FDA degli Stati Uniti.

4.9 Tumori cerebrali

La terapia fotodinamica è attualmente in fase di indagine clinica intensiva come trattamento aggiuntivo per i tumori cerebrali. Le principali lesioni tumorali particolarmente adatte per il trattamento della PDT sono i tumori cerebrali di nuova diagnosi e ricorrenti a causa del loro elevato assorbimento di fotosensibilizzanti. Dai primi anni 1980, quasi 1000 pazienti in tutto il mondo hanno ricevuto PDT per lesioni cerebrali.

Perria et al. hanno riportato uno dei primi tentativi di utilizzare la terapia fotodinamica per trattare la cavità del glioma post-resezione negli esseri umani.

Kaye et al. hanno riportato uno studio di fase 1/2 che ha coinvolto 23 pazienti con glioblastoma multiforme (GBM) e astrocitoma anaplastico (AA). Altre lesioni cerebrali trattate con PDT includevano ependimomi maligni, meningiomi maligni, melanoma e metastasi cerebrali del cancro del polmone e adenomi ipofisari ricorrenti.

Gli studi iniziali hanno fornito risultati incoraggianti e gli autori hanno concluso che la terapia fotodinamica può essere utilizzata come terapia adiuvante^[3] nei pazienti con tumori cerebrali.

I fotosensibilizzanti utilizzati fino ad oggi sono varie formulazioni di HPD (porfimer sodico) e ALA, nonché temoporfin.

Le sorgenti luminose utilizzate per attivare tali PS includono lampade, laser a colorante, laser a colorante titanilfosfato di potassio a vapore d'oro e laser a diodi.

Attualmente, i fotosensibilizzanti sono in fase di valutazione sia come strumenti diagnostici intraoperatori mediante fotorilevamento (PD) e resezione guidata da fluorescenza (FGR), sia durante la PDT come modalità terapeutica aggiuntiva.

Tutti e 3 gli approcci sfruttano il maggiore assorbimento di fotosensibilizzante da parte delle cellule maligne e sono utilizzati per via intraoperatoria. Gli studi pubblicati più di recente che hanno impiegato PD, FGR e PDT hanno fornito ulteriori risultati incoraggianti, ma il ritardo iniziale nella progressione del tumore non si è tradotto in una sopravvivenza globale estesa.

Stylli et al hanno riportato i risultati di un totale di 375 pazienti trattati presso il Royal Melbourne Hospital. Tra i 375 pazienti, la maggior parte era costituita da quelli con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi (138 pazienti) e ricorrenti (140 pazienti). Ulteriori tipi istologici includevano astrocitoma anaplastico di nuova diagnosi (41 pazienti) e ricorrenti (46 pazienti).

I pazienti hanno ricevuto 5 mg/kg di HPD 24 ore prima dell'intervento chirurgico e la dose leggera è stata compresa tra 70 e 260 J/cm².

Nel follow-up, la sopravvivenza media per entrambi i tipi di GBM è stata compresa tra 14,3 e 14,9 mesi e circa il 28-41% dei pazienti è sopravvissuto per più di 2 anni. Per l'AA, la sopravvivenza media è stata compresa tra 66,6 e 76,5 mesi e dal 57% al 73% dei pazienti è sopravvissuto per più di 3 anni.

Muller e Wilson hanno riportato i risultati di uno studio prospettico randomizzato controllato utilizzando la terapia fotodinamica con porfimer sodico nel gruppo di studio.

[3] trattamento che viene effettuato dopo l'atto terapeutico principale (in genere chirurgia) in assenza di qualsiasi sospetto che vi siano dei residui macroscopici di malattia

I 96 pazienti trattati per gliomi sopratentoriali con PDT presso il St. Michael's Hospital di Toronto, Ontario, Canada sono stati randomizzati a 2 gruppi che hanno ricevuto 40 J/cm² o 120 J/cm².

I pazienti che hanno ricevuto la dose più alta (48 pazienti) sono sopravvissuti in media per 10 mesi, mentre i 49 pazienti nel gruppo a basso dosaggio sono sopravvissuti in media 9 mesi; la differenza tra i due gruppi non era statisticamente significativa.

Stummer et al hanno riportato i risultati del gruppo di studio ALA, uno studio prospettico multicentrico randomizzato controllato in Germania. Questo studio ha confrontato l'efficacia della FGR a base di ALA con la chirurgia convenzionale. I 322 pazienti con sospetti gliomi maligni sono stati seguiti per 35,4 mesi. I pazienti randomizzati al gruppo FGR hanno dimostrato un tempo molto migliore per la progressione (5,1 mesi) rispetto ai controlli (3,6 mesi), che si sono tradotti in una maggiore sopravvivenza di 16,7 mesi rispetto a 11,8 mesi, rispettivamente. Tuttavia, la differenza nella sopravvivenza globale non era statisticamente significativa.

Eljamel et al hanno riportato uno studio controllato randomizzato prospettico che ha impiegato le tecniche di FGR basata su ALA, spettroscopia protoporfirina IX e PDT mediata da porfimer sodico in pazienti con GBM.

La terapia fotodinamica è stata consegnata fino a 500 J/cm² in 5 frazioni. Tra i 27 pazienti reclutati, 13 hanno ricevuto FGR e PDT e hanno dimostrato una sopravvivenza media di 52,8 settimane rispetto alle 24,6 settimane del gruppo di controllo. Il tempo medio alla progressione del tumore è stato di 8,6 mesi nel gruppo FGR e PDT rispetto ai 4,8 mesi nel gruppo di controllo. Le attuali terapie standard che includono chirurgia, radioterapia e chemioterapia offrono una sopravvivenza mediana di circa 15 mesi e sebbene ci siano dati limitati che confrontano PD, FGR e PDT con quelle terapie standard, i risultati iniziali di studi randomizzati sono incoraggianti.

Resta da vedere se la terapia fotodinamica per i tumori cerebrali rimane un palliativo o, al massimo, una modalità di trattamento alternativa. Le nuove classi di fotosensibilizzanti, la migliore comprensione della dosimetria e l'ulteriore miglioramento della tecnologia possono cambiare significativamente il risultato clinico attualmente raggiunto.

Inoltre, i dati preclinici che indicano che la somministrazione prolungata della luce può aumentare l'indice terapeutico della PDT nel cervello in combinazione con tecnologie più recenti come i sistemi impiantabili di erogazione della luce basati su LED potrebbero portare a miglioramenti significativi nei risultati del trattamento.

Conclusioni

La terapia fotodinamica sembra essere una valida alternativa di trattamento per molte patologie oncologiche e non oncologiche.

Nonostante i risultati promettenti nella maggior parte degli studi condotti, la PDT non è ancora ampiamente utilizzata clinicamente in quanto molti studi disponibili o sono svolti su un numero ristretto di pazienti o non riportano specificatamente il metodo di trattamento che è stato utilizzato. Pertanto, in molti casi, sono necessari ulteriori ricerche che confermino i risultati positivi ottenuti negli studi precedenti. Inoltre, a causa dell'assenza di un protocollo terapeutico ottimizzato, la PDT è meno frequentemente utilizzata nelle cliniche.

La terapia fotodinamica è un trattamento con numerosi vantaggi:

- consente l'uso ambulatoriale, minimizzando i costi e rendendo il trattamento a misura del paziente;
- è fortemente selettiva e minimamente invasiva
- può essere utilizzata in combinazione con altri trattamenti, tra cui chemioterapia e radioterapia;
- si sono verificati eccellenti risultati cosmetici per quanto riguarda le malattie dermatologiche rendendo la PDT un'alternativa efficace per il trattamento di tumori della pelle;
- nessuno dei fotosensibilizzanti clinicamente approvati si accumula nei nuclei cellulari, limitando il danno al DNA che potrebbe essere cancerogeno o portare allo sviluppo di cloni resistenti;
- gli effetti avversi della chemioterapia o delle radiazioni sono assenti;
- non ci sono cambiamenti significativi nella temperatura dei tessuti consentendo l'integrità meccanica degli organi cavi sottoposti a PDT;
- Pazienti selezionati con tumori inoperabili, che hanno esaurito altre opzioni di trattamento, hanno ottenuto un miglioramento della qualità della vita con questa terapia.

Gli effetti avversi della PDT sono i seguenti:

- se nel trattamento si utilizzano fotosensibilizzanti di prima generazione, dopo la terapia fotodinamica, si verifica l'ipersensibilità cutanea alla luce per diverse settimane a causa della lunga emivita del fotosensibilizzante e del suo elevato accumulo nella pelle;
- in alcuni casi, si è registrato un alto tasso di recidiva del tumore rispetto ai trattamenti convenzionali come chirurgia e chemioterapia;

- i pazienti affetti da psoriasi che sono stati trattati con ALA-PDT hanno riportato forti dolori e sensazioni di bruciore, molte volte intollerabili.

In conclusione, la terapia fotodinamica può essere una valida opzione di trattamento per diverse patologie ma sono necessari ulteriori studi e nuovi protocolli terapeutici per renderla una terapia di successo ampiamente utilizzata nelle cliniche.

Bibliografia

- [1] Luce, Enciclopedia Britannica, Encyclopædia Britannica.
- [2] N. Sandor, J. Schanda, *Visual colour rendering based on colour difference evaluations*, Lighting Research and Technology, 2006
- [3] X. Guo, K. Houser, *A review of colour rendering indices and their application to commercial light sources*, Lighting Research and Technology, 2004
- [4] A. Caforio, A. Ferilli, *Dalla meccanica alla costituzione della materia, Vol. 2*, Le Monnier, 2001
- [5] M.D. Daniell, J.S. Hill, *A history of photodynamic therapy*, Australian and New Zealand Journal of Surgery, 1991
- [6] U.Chilakamarthi, L.Giribabu, *Photodynamic therapy: past, present and future*, The chemical journal, 2017
- [7] S. Kwiatkowski, B. Knap, D. Przystupski, J. Saczko, E. Kedzierska, K. Knap-Czop, J. Kotlinska, O. Michel, K. Kotowski, J. Kulbacki, *Photodynamic therapy – mechanism, photosensitizers and combinations*, Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018
- [8] G.L. Yang, M. Zhao, J.M. Wang, C.F. He, Y. Luo, H.I. Liu, J. Gao, C.Q. Long, J.R. Bai, *Short-term clinical effects of photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for facial acne conglobata: An open, prospective, parallel-arm trial*. Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine, 2013
- [9] H.T. Shin, J.H. Kim, J. Shim, J.H. Lee, D.Y. Lee, J. Heung Lee, J.M. Yang, *Photodynamic therapy using a new formulation of 5-aminolevulinic acid for wrinkles in Asian skin: A randomized controlled split face study*, Journal of dermatological treatment, 2015
- [10] Y.M. Hoy, L. Adelzadeh, J.J Wu, *Photodynamic therapy for psoriasis*. Journal of dermatological treatment, 2015
- [11] Y. Zhao, P. Tu, G. Zhou, Z. Zhou, X. Lin, H. Yang, Z. Lu, T. Gao, Y. Tu, H. Xie, H et al. *Hemoporphin Photodynamic Therapy for Port-Wine Stain: A Randomized Controlled Trial*, PLOS ONE, 2016
- [12] C. Comacchi, P.L. Bencini, M.G. Galimberti, P. Cappugi, D. Torchia, *Topical photodynamic therapy for idiopathic hirsutism and hypertrichosis*. Plastic and Reconstructive Surgery, 2012
- [13] L. Siaudvytyte, V. Diliene, G. Miniauskiene, V.J. Balciuniene, *Photodynamic therapy and central serous chorioretinopathy*, National library of medicine, 2012

- [14] K. Joshi, C.S. Baiju, H. Khashu, S. Bansal, *Clinical effectiveness of indocyanine green mediated antimicrobial photodynamic therapy as an adjunct to scaling root planing in treatment of chronic periodontitis—A randomized controlled clinical trial*, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2020
- [15] C. Hendrich, W.E. Siebert, *Photodynamic therapy for rheumatoid arthritis?*, Lasers in Surgery and Medicine, 1997
- [16] K. Moghissi, K. Dixon, S. Gibbins, *Does PDT have potential in the treatment of COVID-19 patients?*, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2020
- [17] L.D. Dias, K.C. Blanco, V.S. Bagnato, *COVID-19: Beyond the virus. The use of photodynamic therapy for the treatment of infections in the respiratory tract*. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2020
- [18] G. Cheng, B. Li, *Nanoparticle-based photodynamic therapy: new trends in wound healing applications*, Materialstoday advances, 2020
- [19] P. Agostinis, K. Berg, K.A. Cengel, T.H. Foster, A.W. Girotti, *Photodynamic therapy of cancer: An update*, A cancer journal for clinicians, 2011
- [20] P. Babilas, S. Karrer, A. Sidoroff, M. Landthaler, R.M. Szeimies, *Photodynamic therapy in dermatology – an update*, Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine, 2005
- [21] E.V. Filonenko, L.G. Serova, *Photodynamic therapy in the clinical practice*, Biomedical photonics, 2016

