

À PROPOS DE L'AUTEURE

Toni Burbidge, MD, FRCPC

La D^{re} Toni Burbidge est dermatologue à Calgary, en Alberta, où elle pratique la dermatologie médicale et chirurgicale. Elle est agréée au Canada, tout comme aux États-Unis. Elle a obtenu son diplôme en médecine à l'Université de Toronto avant de poursuivre sa résidence en dermatologie à l'Université de Calgary. Elle s'intéresse tout particulièrement à la dermato-oncologie et participe à la recherche sur le mélanome avec l'équipe multidisciplinaire en dermato-oncologie du Tom Baker Cancer Centre de Calgary. Elle enseigne aussi aux médecins résidents et à d'autres apprenants de l'Université de Calgary à titre de chargée de cours clinique.



THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE PRATIQUE POUR LE DERMATOLOGUE CANADIEN

Introduction

La thérapie photodynamique (TPD) est utilisée en dermatologie pour le traitement des personnes atteintes de maladies cutanées malignes ou non. La TPD utilise un agent photosensibilisant et la lumière visible en présence d'oxygène pour produire des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). Les DRO induisent ensuite une apoptose des composants cellulaires, entraînant la mort des cellules¹. La TPD est homologuée au Canada pour le traitement des patients qui présentent des kératoses actiniques non hyperkératotiques (KA)^{2,3} ou un carcinome basocellulaire superficiel (CB) à l'extérieur de la zone H du visage². En outre, certains pays européens en ont homologué l'utilisation pour le traitement des patients qui présentent un carcinome épidermoïde *in situ* (SCCis) et un CB nodulaire et superficiel⁴. Les utilisations hors indication de la TPD comprennent l'acné, le photovieillissement, les dermatoses infectieuses et des formes de cancer, comme le lymphome T cutané (LTC) et la maladie de Paget extramammaire⁵. Cet article porte sur l'utilisation pratique de la TPD pour le traitement des patients qui présentent des lésions précancéreuses et cancéreuses.

Mode d'action

Pour les affections dermatologiques, la TPD est réalisée par application topique de précurseurs de la voie de biosynthèse de l'hème, en particulier l'acide 5-aminolaévulinique (5-ALA) ou son ester, le méthylaminolévulinate (MAL). Au Canada, deux photosensibilisateurs ont été homologués pour le traitement des patients atteints de KA : Levulan®Kerastick (5-ALA) (DUSA Pharmaceuticals Inc.) et Metvix (MAL) (Galderma Canada Inc). Seul Metvix a été homologué au Canada pour le traitement des patients qui présentent des CB superficiels. Pendant une période d'incubation, ces précurseurs sont convertis dans les cellules cibles en protoporphyrine IX (PpIX)¹. La PpIX présente des pics d'absorption importants dans le spectre visible de la lumière, surtout dans les longueurs d'onde du bleu (410 à 420 nm) et du rouge (630 à 635 nm) (**Figure 1**). Après l'incubation, la lumière visible dans le spectre bleu (5-ALA) ou rouge (MAL,

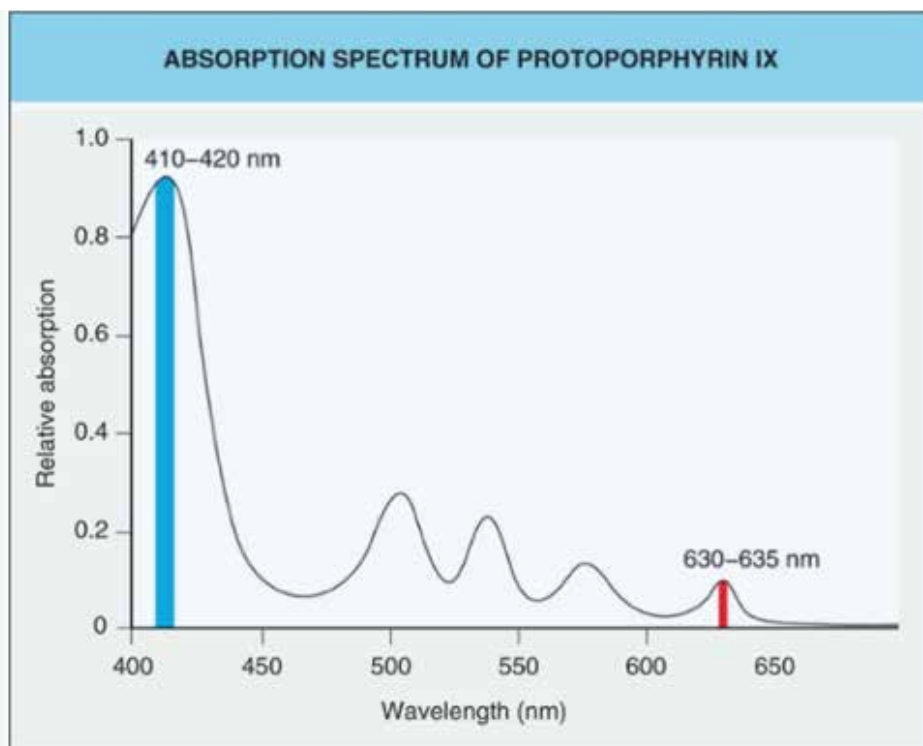


Figure 1. Spectre d'absorption de la protoporphyrine IX; d'après Liu et Richer, 2018

5-ALA) est utilisée pour activer le photosensibilisant. Les sources de lumière utilisées comprennent les dispositifs LED à bande étroite, les lampes aux halogénures métalliques, les lampes fluorescentes, la lumière intense pulsée (LIP) filtrée et les lasers⁴.

Lorsque la lumière à la longueur d'onde appropriée est absorbée par la PpIX, elle excite la PpIX vers un état singulet d'énergie supérieure. Cette molécule à l'état singulet peut ensuite transférer son énergie à l'oxygène, produisant ainsi de l'oxygène singulet et d'autres dérivés réactifs de l'oxygène. Elle peut également libérer de l'énergie sous forme de photons, ce qui est perçu comme de la fluorescence lorsque la lampe de Wood est orientée sur le champ visé par le traitement⁶. Les DRO interagissent avec les composants de la cellule, ce qui entraîne l'apoptose et la nécrose cellulaire. Plusieurs facteurs empêchent la destruction causée par les tumeurs de s'étendre : l'accumulation préférentielle de porphyrines dans les cellules cancéreuses et

précancéreuses, l'application ciblée du photosensibilisateur, la limitation de la zone d'exposition à la lumière à la seule cible cutanée spécifique et le photoblanchiment (désactivation) du produit chimique photosensibilisateur avec l'exposition continue à la lumière⁷.

Modes d'administration

La sélection des patients est importante avant d'effectuer une TPD. Les contre-indications à la TPD comprennent l'hypersensibilité à l'agent photosensibilisant (MAL ou 5-ALA) ou aux ingrédients de la formulation (huile d'arachide et d'amande dans Metvix), des antécédents de troubles photosensibles, ainsi que des antécédents de porphyrie ou de carcinome basocellulaire morphiforme^{2,3}.

La TPD conventionnelle (TPD-c) exige l'application du photosensibilisant 5-ALA ou MAL, suivie d'une occlusion pendant 3 à 4 heures, puis d'une exposition à la longueur d'onde d'activation

appropriée de la lumière. Le **Tableau 1** offre un résumé des protocoles relatifs aux indications homologuées. Dans le cas des KA, les essais cliniques ont démontré un taux de clairance des lésions de 83 à 92 % au 3^e mois et une clairance soutenue pouvant atteindre entre 78 et 80 % après un an^{11,12}. Dans les études comparatives, la TPD-c s'est avérée plus efficace que la cryothérapie¹³, le diclofénac¹⁴ et 50 % d'acide trichloroacétique¹⁵ dans la clairance des KA. Ses taux de clairance sont comparables à ceux du 5-fluorouracil topique (5-FU)¹⁶, de l'imiquimod¹⁷ et du mébutate d'ingénol¹⁸. Selon les patients, le résultat cosmétique de la TPD est toutefois plus élevé que celui des autres traitements chez les patients qui présentent des KA, à l'exception de l'imiquimod, qui présentait une efficacité équivalente^{4,19}.

Le CB superficiel a un taux de clairance primaire qui varie de 92 à 97 % à la 12^e semaine chez les patients traités par MAL-TPD, avec un taux de récurrence de 9 % sur un an et un taux de récurrence de 22 % sur 5 ans²⁰. Bien que quelques pays européens aient homologué le traitement par TPD-c chez les patients qui présentent des CB nodulaires, les taux de réponse demeurent inférieurs aux taux obtenus, alors que les taux de récurrence sont plus élevés, chez les patients atteints de CB superficiel. Le MAL-TPD conventionnel est également homologué dans de nombreux pays pour les patients qui présentent un SCCis, avec des taux de clairance des lésions qui varient entre 86 et 93 % et un taux de clairance soutenu sur 2 ans qui varie entre 68 et 71 %²¹. Le traitement par TPD n'a pas été homologué au Canada chez les patients qui présentent des CB nodulaires ou un SCCis. Le traitement par TPD n'est pas

recommandé chez les patients atteints d'un autre sous-type de CB ou d'un carcinome épidermoïde invasif (CÉI).

TPD à la lumière du jour

La TPD de jour (TPD-j) consiste en l'application d'un écran solaire sur tout le visage, suivie de l'application de MAL sur les surfaces affectées, et d'une courte période d'incubation de 30 minutes. La lumière extérieure ambiante est ensuite utilisée pour activer le MAL sur une période plus longue (2 heures) que la TPD-c¹⁰. Cette approche permet d'exposer de grandes surfaces et de minimiser la douleur. Pour être efficace, la TPD-j exige toutefois que certains critères environnementaux soient respectés. La température extérieure moyenne doit être supérieure à 10 °C, sinon la quantité de PpIX produite risque d'être insuffisante. De plus, les patients ont besoin d'une dose de lumière suffisante pour assurer l'activation complète du photosensibilisant. Dans les pays nordiques, comme le Canada, cette contrainte limite habituellement le recours à la TPD-j aux mois d'avril à octobre^{22,23}. La TPD-j a été homologuée pour le traitement des patients atteints de kératoses actiniques. Elle est tout aussi efficace que la DPT-c mais beaucoup moins douloureuse^{24,25}. Les études australiennes et européennes initiales ont démontré une clairance de 70 à 89 % des KA après le traitement. La TPD-j n'a été pas homologuée pour le traitement des patients qui présentent des CB, un SCCis ou un CÉI.

Variations techniques de la TPD

Plusieurs techniques sont utilisées pour améliorer l'efficacité de la TPD, mais elles sont toutes considérées comme étant hors

indication. Les lésions peuvent être préparées chimiquement au préalable avec des kératolytiques topiques comme des rétinoïdes, de l'acide salicylique et des hydroxyacides dans le but d'améliorer la pénétration du photosensibilisateur. Des modalités physiques, comme des bandes adhésives, le laser CO2 fractionné²⁶ et les microaiguilles²⁷, ont également été utilisées. La TPD assistée par laser s'est avérée nettement plus efficace que la TPD seule, sans différence d'intensité de la douleur, en particulier pour l'élimination des KA sur des sites qui présentent des difficultés, comme les extrémités²⁶.

L'utilisation, sur champs ciblés, de thérapies combinées, comme l'imiquimod, le 5-fluorouracile (5-FU) et le calcipotriène, avant la TPD accroît également l'efficacité, le traitement combiné affichant des taux d'élimination plus élevés comparativement à la TPD utilisée seule²⁸. L'utilisation au préalable d'une crème topique de 5-FU, appliquée deux fois par jour pendant 6 à 7 jours avant la TPD, a entraîné une amélioration moyenne de l'élimination des lésions qui variait de 11 à 30 % comparativement la TPD utilisée seule. Lorsqu'il est utilisé avant ou après la TPD, l'imiquimod a permis d'obtenir des taux d'élimination complète plus élevés que la TPD en monothérapie²⁸. Certains traitements combinés permettent même d'obtenir une efficacité accrue quant à l'intensité de la douleur et aux effets secondaires. C'est le cas notamment du traitement par calcipotriène au préalable²⁹. Il a également été démontré que l'élévation de la température de la peau après l'application d'ALA/MAL augmente l'efficacité à court et à long terme de l'élimination des KA par un facteur pouvant atteindre 90 %³⁰. Ce phénomène est attribuable au fait que la création de PpIX

est un processus dépendant de la température, donc une intensification de la conversion et de l'accumulation de PpIX qui peut améliorer l'élimination des KA³⁰. Cette technique n'entraîne aucune augmentation de l'intensité de la douleur et présente l'avantage de réduire la durée d'incubation.

Complications et effets indésirables

La TPD est toutefois associée à des effets secondaires. Tout d'abord la photosensibilité. Les patients doivent savoir qu'ils développeront une réaction phototoxique pendant la TPD³¹. Celle-ci se présente sous la forme de douleur, d'érythème, d'œdème, d'exsudation et d'encroûtement. Les patients doivent éviter toute exposition à la lumière du soleil pendant 48 heures après l'exécution de la TPD, ce qui permet à l'effet photosensibilisant résiduel d'être lentement photoblanchi par la lumière visible à l'intérieur. L'utilisation d'écrans solaires conventionnels est insuffisante pour protéger les zones traitées après une TPD, car l'effet photosensibilisant résiduel peut être activé par la lumière visible, et la plupart des écrans solaires n'offrent aucune protection dans cette longueur d'onde. La TPD-j produit habituellement une inflammation locale plus légère qui se résorbe plus rapidement que la TPD-c. Ces réactions se résorbent en 1 à 3 semaines, et la guérison de toute blessure se fait en seconde intention. La cicatrisation est un effet secondaire rare et peu fréquent. Par ailleurs, la TPD fait l'objet d'études portant sur son utilisation comme option thérapeutique des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes. Comme mentionné ci-dessus, de nombreuses études démontrent que le résultat cosmétique final de la TPD est celui que les patients préfèrent par rapport à celui d'autres thérapies sur champs ciblés⁴.

	TPD-c avec 5-ALA ⁸	TPD-c avec MAL ⁹	TPD-j avec MAL ¹⁰
Indication	Kératoses actiniques non hyperkératosiques simples et complexes du visage et du cuir chevelu	1) KA mince ou non hyperkératosique sur le visage et le cuir chevelu 2) CB superficielle 3) SCCis (Europe)	KA mince ou non hyperkératosique sur le visage et le cuir chevelu
Préparation des lésions/application de photosensibilisant	Curetage des lésions hyperkératosiques. Appliquer la solution à KA et laisser sécher. Laisser incubé pendant 14 à 18 h pendant la nuit. Site de traitement sans occlusion, mais protégé du soleil et de la lumière vive. Hors indication : laisser incubé pendant 3 h avec occlusion ⁹	Curetage des lésions hyperkératosiques. Enlever les surfaces écaillées/croûtées, la surface rugueuse. Appliquer une couche de crème d'environ 1 mm d'épaisseur à l'aide d'une spatule sur la lésion et sur les 5 à 10 mm de peau environnantes. Couvrir d'un pansement occlusif pendant 3 h	Appliquer un écran solaire minéral (FPS 30-50). Enlever les surfaces écaillées/croûtées, la surface rugueuse. Appliquer une mince couche de Metvix sur la zone de traitement. Sans occlusion
Photosensibilisant	Solution hydroalcoolique d'ALA à 20 % (Levulan Kerastick)	Crème MAL à 16,8 % (Metvix/Metvixia)	Crème MAL à 16,8 % (Metvix/Metvixia)
Source lumineuse	Lumière fluorescente bleue (longueur d'onde de 417 nm)	Lumière DEL rouge (longueur d'onde de 630 nm)	Lumière du jour
Protocole d'illumination	Rincer et éponger avant l'exposition à la lumière. Irradier la zone traitée pendant 1000 secondes (16 minutes 40 secondes) pour obtenir une dose totale de 10 J/cm ²	Rincer avec une solution saline. Irradier en utilisant une lumière rouge d'un spectre de 630 à 635 nm jusqu'à une dose totale de 37 J/cm ²	Le patient doit sortir dans les 30 minutes suivant l'application. Journée sèche, température >10 °C, durée d'exposition de 2 heures
Retrait de la crème et suivi	Éviter le soleil pendant 30 à 48 heures	Nettoyer avec une solution saline.	Retirer le MAL avec de l'eau tiède et une débarbouillette. Éviter le soleil pendant 24 heures
Fréquence du traitement et suivi	Un traitement. Suivi 8 à 12 semaines plus tard.	1) KA : un traitement 2) CB : 2 traitements à 1 semaine d'intervalle 3) SCCis : 2 traitements à 1 semaine d'intervalle	Un traitement. Suivi après 7 jours et réévaluation 12 semaines plus tard.

Tableau 1 Protocoles thérapeutiques pour les indications homologuées

La douleur et l'inconfort sont des effets indésirables courants de la TPD-c, et de nombreuses stratégies ont été utilisées pour les atténuer. L'intensité de la douleur induite par la TPD varie énormément d'un patient à l'autre. Jusqu'à 16 à 20 % des patients déclarent éprouver une douleur intense³². Une fois la zone traitée exposée à la lumière, les patients présentent divers symptômes, allant d'une sensation de picotement à une sensation de brûlure ou de coup de poignard. Ce phénomène s'intensifie généralement selon la durée d'exposition et varie en fonction de la vitesse de diffusion de la lumière. La TPD-c a une irradiation plus faible de la lumière exposée sur une plus longue période. Celle-ci est associée à une douleur beaucoup moins intense²⁴. Les techniques efficaces d'atténuation de la douleur comprennent l'interruption du traitement, la conversation et la distraction, l'utilisation de

ventilateurs ou d'air froid forcé et dirigé sur le site, l'application de blocs de glace ou d'eau froide pulvérisée, et l'anesthésie par infiltration locale ou par blocage des nerfs³¹. Les agents topiques comme la lidocaïne, un mélange eutectique d'anesthésiques locaux (EMLA), la tétracaïne ou la capsaïcine sont inefficaces pour atténuer la douleur causée par la TPD³¹. De nombreuses lignes directrices recommandent l'utilisation simultanée de multiples stratégies pour atténuer la douleur. Bien que la douleur soit fréquemment signalée pendant le traitement par TPD, seulement 2 % des traitements par TPD sont interrompus en raison de la douleur³³.

Enfin, les effets indésirables les moins fréquents de la TPD sont les poussées d'infections latentes à l'herpès simplex, et les plaies ouvertes qui peuvent, dans de rares cas, être associées à une infection bactérienne ou virale

secondaire. Dans de rares cas, de l'urticaire, un purpura, de l'alopecie, une dépigmentation ou un millium peuvent se développer sur les sites ayant été traités. L'hypersensibilité de contact peut se développer chez les patients qui ont subi plusieurs traitements par TPD, chez ceux qui sont traités sur de grandes surfaces ou chez le personnel qui administre le traitement. Ainsi, on recommande aux prestataires de soins qui manipulent des substances comme MAL et ALA de porter des gants pour éviter la sensibilisation par contact³⁴.

Conclusion

En résumé, la TPD topique est un traitement largement utilisé. Il est généralement bien toléré par les patients. Il offre une efficacité similaire à celle des autres traitements standard, et il est associée à d'excellents résultats cosmétiques. Bien que la douleur et l'inconfort soient

les principaux effets indésirables de la TPD-c, des stratégies efficaces ont été élaborées pour atténuer l'inconfort. Ces stratégies comprennent notamment le développement de la TPD-c, qui est une option thérapeutique relativement indolore qui permet de traiter de plus grandes surfaces avec des résultats équivalents. La clé de la réussite de la TPD repose sur une sélection minutieuse des patients et des conseils minutieux, avant et après la procédure. La TPD topique occupe une place importante dans la prise en charge des patients qui présentent des lésions précancéreuses ou un cancer superficiel de la peau autre qu'un mélanome. Des recherches supplémentaires sont en cours pour accroître son efficacité et élargir son utilisation clinique.

Références :

1. Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work?. *Photochem Photobiol.* 1992;55(1):145-157. doi:10.1111/j.1751-1097.1992.tb04222.x
2. Galderma Canada Inc. Metvix (methyl aminolevulinate topical cream) [product monograph]. Health Canada website. Revised March 30, 2017. Accessed September 9, 2020.
3. Clarion Medical Technologies Inc. Levulan Kerastick [product monograph]. Health Canada website. Revised September 30, 2014. Accessed September 9, 2020.
4. Morton CA, Szeimies RM, Basset-Seguin N, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications - actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(12):2225-2238. doi:10.1111/jdv.16017
5. Morton CA, Szeimies RM, Basset-Séguin N, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 2: emerging indications - field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(1):17-29. doi:10.1111/jdv.16044
6. Lui H, Richer V. Photodynamic therapy. In: Bologna J, ed. *Dermatology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018:2341-2353.
7. Jetter N, Chandan N, Wang S, Tsoukas M. Field Cancerization Therapies for Management of Actinic Keratosis: A Narrative Review. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(4):543-557. doi:10.1007/s40257-018-0348-7
8. Ozog DM, Rkein AM, Fabi SG, et al. Photodynamic Therapy: A Clinical Consensus

Guide [published correction appears in *Dermatol Surg.* 2017 Feb;43(2):319]. *Dermatol Surg.* 2016;42(7):804-827. doi:10.1097/DSS.0000000000000800

9. BC Cancer. BC Cancer Protocol Summary for Topical Therapy for Skin Cancer with PDT (Photodynamic Therapy). BC Cancer Website. Accessed September 10, 2020
10. Philipp-Dormston WG, Karrer S, Petering H, et al. Daylight PDT with MAL - current data and practical recommendations of an expert panel. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(12):1240-1249. doi:10.1111/ddg.12807
11. Dirschka T, Radny P, Dominicus R, et al. Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolevulinate for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):825-836. doi:10.1111/bjd.12158
12. Tschen EH, Wong DS, Pariser DM, et al. Photodynamic therapy using aminolevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. *Br J Dermatol.* 2006;155(6):1262-1269. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07520.x
13. Morton C, Campbell S, Gupta G, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):1029-1036. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07470.x
14. Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, Specchia C, Calzavara-Pinton PG. A randomized clinical trial of photodynamic therapy with methyl aminolevulinate vs. diclofenac 3% plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol.* 2014;170(5):1143-1150. doi:10.1111/bjd.12844
15. Holzer G, Pinkowicz A, Radakovic S, Schmidt JB, Tanew A. Randomized controlled trial comparing 35% trichloroacetic acid peel and 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for treating multiple actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2017;176(5):1155-1161. doi:10.1111/bjd.15272
16. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(3 Pt 1):414-418. doi:10.1016/s0190-9622(99)70114-3
17. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, et al. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med.* 2019;380(10):935-946. doi:10.1056/NEJMoa1811850
18. Berman B, Nestor MS, Newburger J, Park H, Swenson N. Treatment of facial actinic keratoses with aminolevulinic acid photodynamic therapy (ALA-PDT) or ingenol mebutate 0.015% gel with and without prior treatment with ALA-PDT. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(11):1353-1356.
19. Patel G, Armstrong AW, Eisen DB. Efficacy of photodynamic therapy vs other interventions

in randomized clinical trials for the treatment of actinic keratoses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2014;150(12):1281-1288. doi:10.1001/jamadermatol.2014.1253

20. Basset-Seguin N, Ibbotson SH, Emtestam L, et al. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol.* 2008;18(5):547-553. doi:10.1684/ejd.2008.0472
21. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R, et al. Methylaminolevulinate-based photodynamic therapy of Bowen's disease and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008;159(1):137-144. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08593.x
22. Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, et al. A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1½ vs. 2½ h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol.* 2011;164(5):1083-1090. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10209.x
23. Demay SDJ, Sharma K, Sapra S, Sapra R, Sapra P. Daylight-Mediated Photodynamic Therapy With Methyl Aminolevulinate in Actinic Keratosis Treatment. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(3):267-272. doi:10.1177/1203475417752367
24. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014;171(5):1164-1171. doi:10.1111/bjd.13138
25. Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2342-2348. doi:10.1111/jdv.13228
26. Alexiades M. Randomized, Controlled Trial of Fractional Carbon Dioxide Laser Resurfacing Followed by Ultrashort Incubation Aminolevulinic Acid Blue Light Photodynamic Therapy for Actinic Keratosis. *Dermatologic surgery* : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2017;43(8):1053-64. doi:10.1097/dss.0000000000001117
27. Petukhova TA, Hassoun LA, Foolad N, Barath M, Sivamani RK. Effect of Expedited Microneedle-Assisted Photodynamic Therapy for Field Treatment of Actinic Keratoses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatol.* 2017;153(7):637-43. doi:10.1001/jamadermatol.2017.0849.
28. Heppt MV, Steeb T, Leiter U, Berking C. Efficacy of photodynamic therapy combined with topical interventions for the treatment of actinic keratosis: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(5):863-873. doi:10.1111/jdv.15459

29. Torezan L, Grinblat B, Haedersdal M, Valente N, Festa-Neto C, Szeimies RM. A randomized split-scalp study comparing calcipotriol-assisted methyl aminolaevulinate photodynamic therapy (MAL-PDT) with conventional MAL-PDT for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2018;179(4):829–35. doi:10.1111/bjd.16473.
30. Willey A, Anderson RR, Sakamoto FH. Temperature-Modulated Photodynamic Therapy for the Treatment of Actinic Keratosis on the Extremities: A One-Year Follow-up Study. *Dermatol Surg*. 2015;41(11):1290-1295. doi:10.1097/DSS.0000000000000512
31. Ibbotson SH, Wong TH, Morton CA, et al. Adverse effects of topical photodynamic therapy: a consensus review and approach to management. *Br J Dermatol*. 2019;180(4):715-729. doi:10.1111/bjd.17131
32. Waters AJ, Ibbotson SH. Parameters associated with severe pain during photodynamic therapy: results of a large Scottish series. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):696-698. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10429.x
33. Babilas P, Schreml S, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology: state-of-the-art. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010;26(3):118-132. doi:10.1111/j.1600-0781.2010.00507.x
34. Pastor-Nieto MA, Olivares M, Sánchez-Herreros C, Belmar P, De Eusebio E. Occupational allergic contact dermatitis from methyl aminolevulinate. *Dermatitis*. 2011;22(4):216-219.