



SIBi
SISTEMA INTEGRADO DE BIBLIOTECAS
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Universidade de São Paulo

Biblioteca Digital da Produção Intelectual - BDPI

Departamento de Física e Ciências Materiais - IFSC/FCM

Artigos e Materiais de Revistas Científicas - IFSC/FCM

2010

Estratégias para otimização da terapia fotodinâmica no tratamento do câncer de pele não-melanoma

Jornal Brasileiro de Laser, São Paulo : Sociedade Brasileira de Laser em Medicina e Cirurgia, v. 2, n. 14, p. 13-17, 2010
<http://www.producao.usp.br/handle/BDPI/49921>

Downloaded from: Biblioteca Digital da Produção Intelectual - BDPI, Universidade de São Paulo

ESTRATÉGIAS PARA OTIMIZAÇÃO DA TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PELE NÃO-MELANOMA

Optimization Strategies For Non-Melanoma Skin Cancer Photodynamic Therapy Treatment

¹ Professora Doutora do Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo.

² Mestre do Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo.

³ Professor Titular do Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo.

C. Kurachi¹
Moriyama L. T.²
Bagnato V. S.³

Resumo

A Terapia Fotodinâmica (TFD) constitui uma técnica terapêutica indicada principalmente para o tratamento de câncer de pele não-melanoma e envolve procedimentos relativamente simples quando comparados aos de uma cirurgia. Apesar da simplicidade na sua execução, a dosimetria para a TFD é relativamente complexa, pois envolve a interação dinâmica de três componentes principais: luz, fotossensibilizador e oxigênio. A resolução das quantidades ótimas de cada um desses parâmetros é determinante para o sucesso da terapia. A profundidade de penetração da luz é um dos fatores limitantes da técnica, de modo que a associação desta terapia com outros métodos, como a remoção cirúrgica, podem viabilizar a eliminação de lesões mais espessas. O desenvolvimento de novos fármacos fotossensibilizadores também representa um importante aspecto, pois um fotossensibilizador que seja capaz de absorver em comprimento de onda com maior penetração nos tecidos biológicos, certamente propiciará uma resposta biológica mais adequada. Métodos e ferramentas para a caracterização das condições da lesão a ser tratada são fundamentais para o planejamento da dosimetria para terapia fotodinâmica.

Descritores: Fotoquimioterapia, Neoplasias cutâneas, Terapêutica, Dosimetria, Planejamento

Abstract

Photodynamic therapy (PDT) is a therapy mainly indicated for the treatment of non-melanoma skin cancer and involves simple clinical procedures when compared to a surgery. Even though PDT is of relatively easy execution, its dosimetry and planning may be complex, since it depends on a dynamic interaction of three core elements: light photosensitizer and oxygen. The determination of the optimized quantities of each one of these parameters is crucial for the PDT success. Light penetration at the tissue is one of the limiting factors in PDT, in this sense, the association with other techniques, as surgical resection, may result in the complete treatment of thicker lesions. The development of new sensitizers also represents a relevant issue, due to the possible enhancement in the illumination wavelength and so in the light penetration. Methods and instrumentation for in situ characterization of individual lesions are needed for the improvement of PDT dosimetry planning.

Descriptors: Photochemotherapy, Skin neoplasms, Therapeutic, Dosimetry, Planning

Artigo recebido em 2/3/10 e aceite, após revisão, em 11/5/10

Endereço:

Cristina Kurashi. Av. Trabalhador São Carlense, 400 - CEP: 13566-590 - CP. 369 - São Carlos - São Paulo - Brasil.

E-mail: cristina@ifsc.usp.br

Fontes de Fomento: FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo).

INTRODUÇÃO

Uma das principais indicações da terapia fotodinâmica (TFD) no tratamento tumoral é para o câncer de pele não-melanoma, o que inclui o carcinoma basocelular, tipo mais comum, é o carcinoma espinocelular. Essa indicação se deve principalmente pelo acesso direto à visualização e iluminação das lesões durante o tratamento. A TFD é uma técnica terapêutica que envolve procedimentos clínicos que são relativamente simples, quando comparados ao procedimento cirúrgico de ressecção.

Basicamente, após o diagnóstico da lesão, o primeiro procedimento da TFD é a identificação da lesão e a delimitação da área de tratamento, que inclui a lesão e a margem de segurança englobando uma porção de tecido clinicamente sadio. A superfície do tecido alvo é gentilmente limpa com solução degermante transparente e procede-se a uma remoção de células mortas posicionando sobre a área uma fita adesiva removendo-a três vezes¹. A medicação em creme é topicamente aplicada sobre a área delimitada e toda a região recoberta com um curativo oclusivo para impedir o deslocamento do creme e a foto-exposição. Atualmente a medicação tópica empregada para TFD é à base de ácido aminolevulínico (ALA) ou de sua forma metilada (metil-ALA), componentes da cadeia de formação da protoporfirina IX (PpIX). O ALA penetrará na pele do paciente, será absorvido pelas células do tecido e induzirá uma produção de PpIX. A PpIX é o agente fotossensibilizador que será excitado durante a iluminação e promoverá as reações citotóxicas com a produção de espécies reativas, principalmente as do oxigênio. O tempo de espera entre a colocação do creme e a iluminação da lesão é entre 4 a 6 horas^{2,3}. A iluminação da área de tratamento é realizada com uma dose de luz pré-determinada. Após a iluminação, a área tratada

é re-avaliada e o paciente recebe as orientações para limpeza e cuidado da região. O paciente retorna para as avaliações de controle da resposta do tratamento. A figura 1 apresenta um diagrama de blocos resumindo os procedimentos clínicos da TFD tópica.

Apesar dos procedimentos da TFD serem de simples execução, a complexidade da técnica está associada às variações presentes em cada caso a ser tratado, tornando o planejamento da terapia um procedimento não tão simples. Os três elementos principais para a ação fotodinâmica são: fotossensibilizador, luz e oxigênio. Todos os componentes devem estar presentes em quantidades mínimas para que a resposta tenha magnitude suficiente e assim induzir a morte tumoral. A distribuição do fotossensibilizador ou a sua produção no tecido e a quantidade de oxigênio não são parâmetros que podem ser controlados pela equipe médica. O único fator que pode ser manipulado é a quantidade de luz entregue ao tecido, sendo que os fatores inerentes da interação luz/tecido já não são mais controlados, ou seja, o quanto de luz é acoplado ao tecido, o espalhamento e a absorção, e conseqüentemente a penetração no tecido, são fenômenos que dependem das características ópticas do tecido biológico⁴.

Variações das características locais da lesão e sistêmicas do paciente vão ocasionar modificações nas quantidades de fotossensibilizador e oxigênio e na distribuição da luz no tecido e, assim, na resposta fotodinâmica induzida. Métodos e ferramentas para a caracterização das condições da lesão a ser tratada são fundamentais para o planejamento da dosimetria para terapia fotodinâmica, visando uma melhor resposta através da customização, *i.e.*, individualização dos parâmetros de iluminação em função das características do tecido alvo. A informação das quantidades relativas do fotossensibilizador e do oxigênio e da distribuição da luz é relevante para uma dosimetria mais acurada.

DOSIMETRIA CUSTOMIZADA

O planejamento de uma dosimetria customizada envolve a caracterização individual da lesão e do monitoramento da resposta fotodinâmica ao longo do tratamento. Algumas estratégias para essa caracterização são listadas na seqüência.

Monitoramento do Fotossensibilizador no Tecido

Atualmente, os protocolos clínicos empregam parâmetros padronizados determinados após diversas pesquisas de grupos de vários países, tanto para o tempo de espera, como para as doses de luz. Um exemplo dessa padronização é um paciente com um câncer de pele e um paciente com um câncer de esôfago são tratados esperando o mesmo tempo de espera. Variações das condições sistêmicas do paciente e a localização do tumor, atualmente não são consideradas. A farmacocinética do fotossensibilizador varia em função das condições do organismo, como função hepática e circulatória, taxa de gordura, entre outros. A localização do órgão a ser tra-

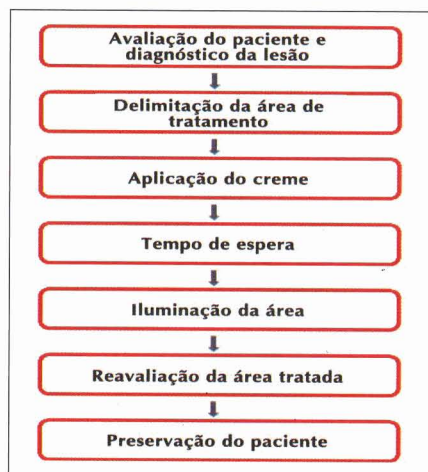


Figura 1 - Diagrama de blocos com as etapas clínicas da TFD tópica para lesões dermatológicas.

tado também é fundamental, pois os tempos de acúmulo nos tecidos são diferentes e isso ainda não tem sido levado em consideração⁵.

O tempo de espera está associado à obtenção da maior concentração de PpIX na lesão, uma vez que quanto maior concentração do sensibilizador, maior a resposta fotodinâmica, desde que os outros elementos, luz e oxigênio, também estejam presentes em quantidades suficientes. O ideal em um protocolo clínico é uma quantificação do fotossensibilizador no tecido alvo. As técnicas mais indicadas para uma quantificação mais precisa de compostos químicos, como as cromatografias, não podem ser aplicadas *in situ* e dependem da remoção e do processamento do tecido. As técnicas ópticas podem ser uma boa opção para uma avaliação indireta, no entanto a quantificação não é precisa. Os fotossensibilizadores atuais são compostos fluorescentes e podem ser identificados empregando técnicas que coletam e identificam a emissão desses compostos proveniente do tecido.

Um exemplo é a espectroscopia de fluorescência, onde se emprega uma sonda com duas fibras ópticas, uma para a entrega da luz de excitação e outra para a coleta da luz re-emitida pelo tecido. A luz de excitação pode ser um laser ou uma lâmpada com emissão espectral sobreposta a uma banda de absorção do fotossensibilizador de interesse. A energia entregue será absorvida pelas moléculas do fotossensibilizador, induzindo a fluorescência, um tipo de emissão luminescente. A fluorescência emitida é coletada e analisada em um espectrômetro, que possibilita a quantificação dos fótons em função do comprimento de onda. Em decorrência de a fluorescência ser única para cada composto, é possível a identificação da fluorescência do fotossensibilizador presente no tecido. Assim, as técnicas ópticas se tornam bastante atrativas, pois forne-

cem uma medida indireta da concentração relativa do fotossensibilizador presente no tecido. Quanto maior a intensidade de fluorescência emitida, maior a concentração do fotossensibilizador presente, dentro de um regime sem agregação do composto⁶. No entanto, essa quantificação é apenas relativa, uma vez que vários fenômenos modificam a fluorescência induzida e a quantidade de luz coletada, assim, a quantificação precisa não pode ser obtida.

O monitoramento da fluorescência tecidual em função do tempo após a fotossensibilização do paciente ou da aplicação do creme de ALA tópico fornece uma medida indireta da presença do fotossensibilizador e do período no qual a sua concentração é máxima. Esse é o momento ideal para realizar a iluminação da lesão, pois aumenta a taxa da reação fotodinâmica, ou seja, maior quantidade de moléculas de fotossensibilizador, maior a quantidade de moléculas de oxigênio singleto produzidas com a iluminação⁷.

Avaliação da Distribuição da Luz no Tecido

A dose de luz a ser entregue no tecido atualmente indicada para tratamento também foi definida a partir dos resultados clínicos obtidos por diversos grupos, variando em intervalos de fluência entre 80 a 300 J/cm² para os fotossensibilizadores derivados de porfirinas e ALA-PpIX, e entre 10 e 30 J/cm² para fotossensibilizadores à base de clorina. O sucesso do tratamento é diretamente dependente de uma iluminação uniforme de toda a lesão com uma dose de energia mínima (dose limiar) para a ativação do fotossensibilizador. Caso essa dose mínima de energia não seja atingida em todo o volume tumoral, ilhas de células neoplásicas remanescentes podem sobreviver ao tratamento, constituindo potenciais sítios de recrescimento tumoral. Em iluminação su-

perficial, a região mais crítica é o limite mais profundo da lesão, devido ao decaimento da intensidade luminosa em função da penetração no tecido biológico.

A dose calculada para iluminação de um tumor, nos protocolos atuais, vem sendo realizada apenas em função da área superficial de tratamento, ou seja, somente é determinada a energia entregue na superfície do tecido. As características ópticas do tecido, como coeficientes de espalhamento e de absorção para o comprimento de onda empregado, e a textura superficial não são considerados na dosimetria. Nos casos de iluminação intersticial, o volume de tratamento também depende das mesmas propriedades ópticas do tecido.

Os tecidos biológicos de diferentes estruturas e composição celular apresentam propriedades ópticas distintas e, conseqüentemente, diferentes distribuições da luz. Lesões tumorais de mesma patologia podem apresentar propriedades ópticas bastante distintas, modificando a interação da luz/tecido tratado. A dosimetria para terapia fotodinâmica, idealmente, deveria levar em consideração as características individuais de absorção e espalhamento da lesão, para um cálculo mais preciso da dose necessária de iluminação. Dessa forma, torna-se evidente a importância de métodos de caracterização dos tecidos biológicos para a avaliação da absorção e do espalhamento⁸. Porém, esses métodos devem ser de leitura simples e rápida, para que possam ser empregados na clínica. As técnicas ópticas, novamente constituem atrativas opções, pois a leitura superficial é realizada através de um procedimento não-invasivo e com resposta rápida. O instrumental para esse tipo de avaliação, assim como o processamento dessas medidas e os algoritmos para a determinação

das propriedades ópticas são trabalhos em desenvolvimento em diversos grupos que buscam uma dosimetria individualizada ou customizada⁹.

As informações da profundidade de penetração da luz e atenuação relativa da intensidade luminosa na lesão tumoral são importantes para uma previsão aproximada do volume de necrose tumoral que poderá ser atingido após o tratamento. As modificações das propriedades ópticas do tecido após a iluminação, também tem o potencial de fornecer informações relevantes para a avaliação da resposta local⁹.

Monitoramento do Oxigênio Tecidual

O efeito terapêutico da TFD está relacionado principalmente à geração de oxigênio singlete, uma espécie altamente reativa de oxigênio resultante da ativação do fotossensibilizador pela luz, capaz de oxidar substratos biológicos como mitocôndrias e membranas lipídicas. Deste modo, para promover a morte das células tumorais é necessário entregar a elas certa dose de oxigênio singlete.

Durante a TFD, dois fatores podem causar uma depleção de oxigênio no tecido: o consumo do oxigênio pelas reações fotoquímicas e os danos vasculares. O consumo de oxigênio durante a TFD depende do regime de entrega de luz ao tecido, isto é, se a iluminação é contínua ou fracionada e se a intensidade luminosa é alta ou baixa. Os danos vasculares dependem das características do tecido e do fotossensibilizador utilizado^{10,11}.

Há diversas formas de monitorar a distribuição de oxigênio nos tecidos e as técnicas ópticas baseadas em espectroscopia têm sido bastante utilizadas. A espectroscopia de absorção pode ser utilizada para medir a absorção da hemoglobina em suas formas oxigenada e desoxigenada e quantificar

as concentrações destas espécies presentes no tecido¹². Entretanto, essas medidas são indiretas e não medem localmente as reações dependentes de oxigênio. Uma maneira de medir diretamente o oxigênio singlete é através da detecção de sua luminescência em 1.270 nm, porém este tipo de detecção ainda representa um desafio técnico e difícil de ser implementado clinicamente¹³.

Como existe uma direta interação entre fotossensibilizador e oxigênio singlete, medidas da fotodegradação do FS podem também ser utilizadas para inferir a formação de oxigênio singlete através de relações matemáticas que correlacionam a fluorescência do fotossensibilizador no tecido e a geração de oxigênio singlete^{7,14}.

Vários trabalhos realizados por grupos de pesquisa têm mostrado que o monitoramento da fluorescência emitida pelo fotossensibilizador durante o tratamento pode ser uma importante ferramenta dosimétrica. Tal emissão de fluorescência sofre uma redução durante o tratamento, indicando uma redução na concentração de fotossensibilizador presente no tecido como resultado da fotodegradação (destruição irreversível da molécula de FS). Como a fotodegradação e a resposta bioló-

gica do tecido são mediadas principalmente por oxigênio singlete, medidas de fluorescência, que são bastante sensíveis, têm sido usadas para inferir a dose de oxigênio necessária para atingir uma determinada resposta terapêutica¹⁴. Porém, ainda há muito a se desenvolver nesta área, pois, para este tipo de monitoramento, são utilizados modelos matemáticos baseados em processos fotofísicos, de modo que algoritmos necessitam ser desenvolvidos para tornar este tipo de dosimetria um aliado nas aplicações clínicas.

As informações obtidas de propriedades ópticas da lesão e quantidades relativas do fotossensibilizador e oxigênio tecidual podem ser utilizadas para a melhor determinação dos parâmetros de iluminação e uma previsão aproximada da resposta do tratamento. O diagrama da figura 2 apresenta resumidamente o planejamento de uma dosimetria customizada.

Associação com Outras Terapias

Uma das principais limitações da terapia fotodinâmica no tratamento do câncer de pele não-melanoma é o pequeno volume de tratamento com iluminação superficial. Nos casos de carcinoma espinocelular e lesões espessas, a atenuação da intensidade

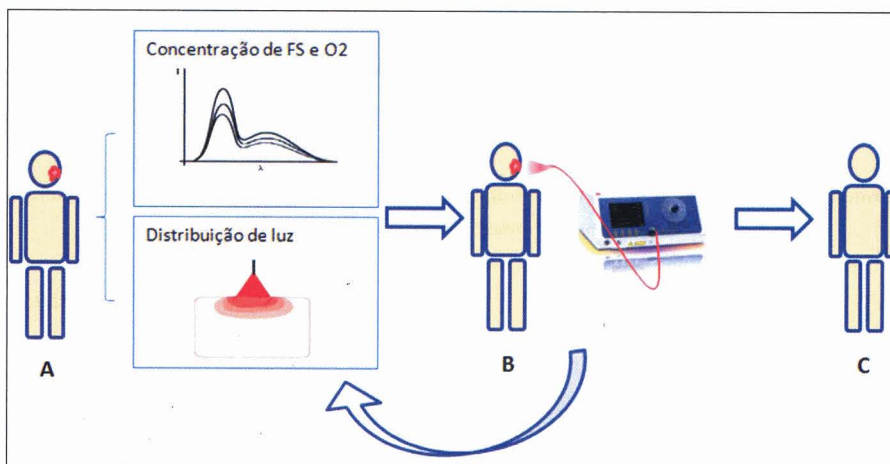


Figura 2 - Etapas para dosimetria otimizada: A) Identificação e caracterização da lesão antes da TFD, B) Monitoramento da distribuição de luz, fotossensibilizador e oxigênio, durante o tratamento, de modo que os parâmetros de iluminação possam ser ajustados no decorrer da TFD resultado na C) Completa remissão da lesão.

CONCLUSÃO

O sucesso da TFD em lesões de pele não-melanoma já foi demonstrado em diversos trabalhos. Como abordado neste artigo, a terapia fotodinâmica precisa de três elementos básicos para atingir o efeito desejado. Os protocolos clínicos atualmente utilizados em TFD são bastante empíricos e baseiam-se apenas na quantidade de luz e fotossensibilizador que são administrados ao paciente, a oxigenação tecidual ainda não faz parte da rotina clínica. Variações em função das características individuais da lesão e das condições do paciente ainda não são convencionalmente consideradas. O desenvolvimento de novas tecnologias para monitoramento em tempo real da luz, fotossensibilizador e oxigênio permitirá ampliar as aplicações de TFD além de permitir que os parâmetros de iluminação sejam controlados durante a terapia a fim de que esta seja conduzida sempre de forma otimizada e customizada.

luminosa pode resultar em uma dose de energia inferior à dose limiar para ação fotodinâmica na porção mais profunda da lesão. Isso é bastante crítico e preocupante, uma vez que o tecido pode re-epitelizar, mascarando uma lesão remanescente profunda.

Alternativas para contornar essa limitação incluem a aplicação de múltiplas sessões de TFD e a associação de técnicas cirúrgicas, como a ressecção ou curetagem com bisturi a frio ou eletrônico, ablação com sistema de laser de alta intensidade e aplicação de nitrogênio líquido. No caso de associação com técnica cirúrgica, a terapia fotodinâmica pode ser aplicada anteriormente para redução do tumor ou posteriormente no leito cirúrgico^{15,16}. A modificação da reação fotodinâmica em tecidos tratados por essas outras técnicas deve ser investigada.

Desenvolvimento de Novos Fármacos

Novas gerações de fotossensibilizadores vêm sendo desenvolvidas

buscando compostos químicos com bandas de absorção na região do infravermelho próximo da denominada janela biológica para as fototerapias. A absorção das biomoléculas e da água na região do infravermelho próximo é comparativamente inferior à absorção na região visível do espectro eletromagnético, como consequência, a penetração da luz infravermelha e o volume de tratamento são maiores⁴.

Outra área de enfoque é o desenvolvimento de melhores agentes de entrega das medicações tópicas, para aumentar a penetração dos compostos.

A grande vantagem da TFD tópica é a ausência da fotossensibilidade dérmica generalizada induzida no tratamento sistêmico por períodos prolongados. No entanto, comparativamente, o volume de necrose é maior com a TDF sistêmica, sendo assim restrita a indicação do creme tópico apenas para as lesões bem superficiais.

REFERÊNCIAS

1. Van den Akker JTHM. et al. Topical application of 5-aminolevulinic acid hexyl ester and 5-aminolevulinic acid to normal nude mouse skin: Differences in protoporphyrin IX fluorescence kinetics and the role of the stratum corneum. **Photochemistry and Photobiology**, 2000. 72(5):p.681-689.
2. Peng Q. et al. 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy - Clinical research and future challenges. **Cancer**, 1997. 79(12):p.2282-2308.
3. Peng Q. et al. 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: Principles and experimental research. **Photochemistry and Photobiology**, 1997.65(2):p.235-251.
4. Zhu TC, Finlay JC. The role of photodynamic therapy (PDT) physics. **Medical Physics**, 2008. 35(7):p.3127-3136.
5. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: Part three - Photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, 2005. 2:p.91-106.
6. Weersink R. et al. Noninvasive measurement of fluorophore concentration in turbid media with a simple fluorescence/reflectance ratio technique. **Applied Optics**, 2001. 40(34):p.6389-6395.
7. Wilson BC, Patterson MS, Lilje L. Implicit and explicit dosimetry in photodynamic therapy: a new paradigm. **Lasers in Medical Science**, 1997.12(3):p.182-199.
8. Star WM. Light delivery and light dosimetry for photodynamic therapy **Lasers in Medical Science**, 1990. 5(2):p.107-113.
9. Nilsson AMK, Berg R, Anderssonengels S. Measurements of the Optical-Properties of Tissue in Conjunction with Photodynamic Therapy. **Applied Optics**, 1995. 34(21):p.4609-4619.
10. Sitnik TM, Hampton JA, Henderson BW. Reduction of tumour oxygenation during and after photodynamic therapy in vivo: effects of fluence rate. **British Journal of Cancer**, 1998. 77(9):p.1386-1394.
11. Henderson BW. et al. Photofrin photodynamic therapy can significantly deplete or preserve oxygenation in human basal cell carcinomas during treatment, depending on fluence rate. **Cancer Research**, 2000.60(3):p.525-529.
12. Zhu TC, Finlay JC, Hahn SM. Determination of the distribution of light, optical properties, drug concentration, and tissue oxygenation in-vivo in human prostate during motexafin lutetium-mediated photodynamic therapy. **J Photochem Photobiol B**, 2005.79(3):p.231-41.
13. Jarvi MT. et al. Singlet oxygen luminescence dosimetry (SOLD) for photodynamic therapy: Current status, challenges and future prospects. **Photochemistry and Photobiology**, 2006.82(5):p.1198-1210.
14. Dysart J, Singh G, Patterson M. Calculation of singlet oxygen dose from photosensitizer photobleaching during mTHPC or Photofrin photodynamic therapy in vitro. **Medical Physics**, 2005.32(7):p.2419-2419.
15. Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2000.42(3):p.389-413.
16. Babilas P. et al. Photodynamic therapy in dermatology - an update. **Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine**, 2005.21(3):p.142-149.