



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

Terapia fotodinâmica em pequenas lesões: estudo piloto

Jornal Brasileiro de Laser, São Paulo : Sociedade Brasileira de Laser em Medicina e Cirurgia, v. 2, n. 14, p. 22-25, 2010
<http://www.producao.usp.br/handle/BDPI/50101>

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

TERAPIA FOTODINÂMICA EM PEQUENAS LESÕES: ESTUDO PILOTO

Photodynamic Therapy in Small Lesion: Pilot Study

- ¹ Mestre do Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo.
² Professora Dra. 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.

Ruy Carvalho Mattosinho de Castro Ferraz¹
Clóvis Grecco¹
Cristina Kurachi²
Vanderlei Salvador Bagnato³

Resumo

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma modalidade terapêutica sendo que uma das principais aplicações é para o tratamento local de câncer. A TFD baseia-se na interação do fotossensibilizador (FS) com fonte de luz adequada na presença de oxigênio molecular, gerando espécies reativas de oxigênio, especialmente o oxigênio singlete, capazes de induzir a morte das células tumorais por necrose ou apoptose. Este método apresenta várias vantagens em comparação aos métodos tradicionais de tratamento (quimioterapia, radioterapia e cirurgia) uma vez que apresenta dano seletivo as células tumorais e menos efeitos colaterais. O sucesso da terapia fotodinâmica, no tratamento de câncer depende de vários fatores sendo que um dos principais é a correta dosimetria. A resposta fotodinâmica é dependente da quantidade de fotossensibilizador no tumor, iluminação adequada, concentração de oxigênio no tecido e sua geometria. A fotomodificação das moléculas do agente fotossensível durante o tratamento varia em função das condições de iluminação, como taxa de fluência, dose total fracionada ou contínua, comprimento de onda de excitação, e das condições do ambiente como pH, temperatura e concentração de oxigênio. A TFD é altamente indicada para os casos de câncer de pele não-melanoma por ser de fácil acesso para entrega de luz e possibilidade de aplicação de FS tópicos. Apresenta-se neste trabalho uma breve revisão da literatura mundial referente às publicações recentes em TFD aplicado à pequenas lesões e a descrição de um caso clínico realizado pelo nosso próprio grupo de pesquisa associado a um hospital referência nacional em tratamento e diagnóstico em oncologia. Através dos bons resultados pelo grupo de pesquisa e pela literatura mundial, é possível relatar que a TFD é fortemente indicada no tratamento de pequenas lesões (diâmetro de até 20 mm) de carcinomas não-melanoma, principalmente, carcinomas basocelulares superficiais.

Descritores: Terapia Fotodinâmica (TFD), Câncer de pele, Pequenas lesões

Abstract

Photodynamic therapy (PDT) is a therapeutic technique mainly used for the local treatment of cancer. This technique is based on the interaction of a photosensitizer (PS) under irradiation of an adequate light source and in presence of molecular oxygen, resulting in the production of reactive oxygen species, especially the singlet oxygen that may induce tumor cell death by necrosis or apoptosis. The method has several advantages over traditional methods of treatment (chemotherapy, radiotherapy and surgery) since it promotes selective damage to tumor cells with less side effects. The success of photodynamic therapy in cancer treatment depends on several factors and one of them is the correct dosimetry. The photodynamic response is dependent on the amount of PS in tumor, adequate irradiation, oxygen concentration in tissue. The photomodification of PS during treatment changes with irradiation conditions, such as fluence rate, total dose delivery mode (fractionated or single dose), excitation wavelength and environmental conditions such as pH, temperature and oxygen concentration. PDT is highly recommended for non melanoma skin cancer cases due to direct access for light delivery and topical PS application. In this paper we show a brief literature review on TFD for small lesions and also, a clinical case report performed by our research group. The clinical results and the literature show that PDT is a good treatment option for small lesions treatment (diameter < 20 mm) of non-melanoma carcinomas, mainly superficial basal cell carcinomas.

Descriptors: Photodynamic Therapy, Skin cancer, Small lesions

Artigo recebido em 21/3/10 e aceito, após revisão, em 1/6/10

Endereço:

Cristina Kurachi. Departamento de Física e Ciências dos Materiais - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo - São Carlos - Brasil. E-mail: cristina@ifsc.usp.br

INTRODUÇÃO

Câncer é o nome atribuído a um conjunto de mais de 100 doenças que são caracterizadas pelo crescimento desordenado de células, invadindo tecidos e órgãos e determinando a formação de neoplasias malignas. No Brasil, o câncer de pele não-melanoma é o tipo de câncer mais frequente, representando 25% dos tumores malignos no país, e apresentando alto índice de cura quando tratados nos estágios iniciais. Estima-se que para 2010, 113.850 novos casos de pele não-melanoma sejam identificados no Brasil¹.

Nas últimas décadas, o tratamento de tumores malignos tem alcançado grande destaque na medicina moderna. Tratamentos convencionais como a remoção cirúrgica, quimioterapia e radioterapia, alcançam resultados benéficos no combate ao câncer, principalmente nos estágios iniciais da doença. Entretanto, tais técnicas apresentam efeitos colaterais e psicológicos ao paciente como danos aos tecidos sadios adjacentes e/ou de alta taxa de reprodução, cicatrizes e deformações que afetam a funcionalidade e a estética das estruturas anatômicas, principalmente nos casos de cabeça e pescoço².

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma promissora modalidade de tratamento de neoplasias, que se baseia nas propriedades benéficas da interação da luz com um agente fotossensibilizador (FS) e o oxigênio molecular presente nas células. A técnica apresenta diversas vantagens sobre os métodos tradicionais, entre eles; o dano seletivo às células neoplásicas, ausência de intervenções cirúrgicas, possibilidade de repetição do procedimento e efeitos colaterais controlados^{3,4}.

Há cinco pontos importantes a serem considerados na terapia fotodinâmica: a escolha do fotossensibilizador, a fonte de luz empregada na terapia, os aspectos geométricos,

ópticos e sítio anatômico da lesão, a presença do oxigênio molecular presente nas células e as condições clínicas do paciente⁵.

O Laser é uma das mais utilizadas fontes de luz para a TFD, devido suas características únicas como a monocromaticidade e a coerência além da entrega de luz por meio de fibras ópticas. Com o advento dos diodos emissores de luz (*Light Emission Diode* - LED), novas fontes para a terapia passaram a ser desenvolvidas. OS LEDs apresentam emissão com espectro mais largo, em comparação ao laser, e de difícil acoplamento óptico, porém, possibilitam a fabricação de fontes com diversas geometrias adaptando-se a uma mais variada gama de lesões⁵.

O FS deve apresentar baixa toxicidade no escuro, seletividade para acúmulo em células neoplásicas, possuir uma banda de absorção na janela biológica, alta eficiência quântica e rápida eliminação pelo corpo. Durante a TFD, o FS se liga as células tumorais e na presença de luz o FS é capaz de trocar elétrons (reações tipo I) ou transferir energia (reações tipo II). Nas reações do tipo I, as moléculas reagem com o substrato formando radicais livres, enquanto que nas do tipo II, as moléculas transferem diretamente sua energia para o oxigênio molecular, formando oxigênio singleto, este altamente reativo e citotóxico^{6,7}. A literatura mundial sobre a aplicação da Terapia Fotodinâmica em hospitais e clínicas reporta bons resultados há algumas décadas⁸. Desde a década de 1970, com o trabalho pioneiro de Dougherty⁹ no qual eram administrados, em sua maioria, fotossensibilizadores sistêmicos por via endovenosa. Porém, a eficácia da técnica era limitada devido aos longos tempos (entre 30 e 60 dias) de eliminação do FS pelo corpo^{10,11}.

Uma série de estudos foram propostos resultando no uso da protoporfirina IX (Pp IX) mediante a utili-

zação do ácido aminolevulínico (ALA), um agente precursor deste FS. A aplicação do ácido ocorre preferencialmente via tópica na forma de cremes ou pomadas¹²⁻¹⁴. O uso do ALA para a TFD ocorre preferencialmente em câncer de pele, especificamente, os classificados como não-melanoma e de pequena penetração na pele do paciente^{15,16}.

Alguns pesquisadores e profissionais da saúde consideram que a TFD pode ser considerada como primeira opção de tratamento no caso do carcinoma basocelular superficial¹⁷⁻¹⁹. Quando identificada nos estágios iniciais, há maior possibilidade de sucesso no tratamento. Alguns trabalhos descrevem pequenas lesões como sendo aquelas com diâmetros menores do que 20 mm, as quais apresentam bons resultados quando realizada a TFD.

Souza *et al.*²⁰ iniciaram um estudo em 2002/2003, onde avaliaram pacientes submetidos a TFD. A avaliação consistia em acompanhar os pacientes ao longo de cinco anos pós-terapia em única sessão. As lesões, identificadas como carcinoma basocelular e Doença de Bowen receberam o ALA (20%) (Alasens, Niopic, Russia) como precursor da PpIX. Após 6 horas de inclusão, foi realizada a iluminação com fonte de luz em 630 nm (CeramOptec, Germany) e doses de 100 a 300 J/cm². Os resultados mostraram que mais de 57% dos pacientes não apresentaram recidiva para o carcinoma basocelular; e mais de 63% não tiveram o retorno da doença de Bowen. Os autores recomendam que, mesmo com tais resultados, a ALA-TFD é um importante tema de estudo²¹. Isto se deve às vantagens clínicas que a técnica apresenta, entre as quais encontra-se o fato de ser uma técnica minimamente invasiva e ambulatorial - portanto, com alta viabilidade clínica - aplicável no tratamento de múltiplas lesões, e passível de ser coadju-

vante a outras modalidades de tratamento; além disso, a TFD apresenta bons resultados estéticos, especialmente se comparada à outras técnicas existentes, o que a torna bastante atrativa do ponto de vista do paciente. A possibilidade de aplicação de várias sessões também pode ser apresentada como outra vantagem da técnica.

Segundo Nakano *et al.*²², a terapia fotodinâmica associado ao agente precursor ALA (Sigma, St. Louis, MO, USA) é um tratamento muito satisfatório para pequenas lesões (< 10 mm) de queratose actínica. Nakano tratou trinta pacientes que receberam três doses de 50 J/cm² com um intervalo de 7 dias. Os pacientes foram avaliados durante 12 meses com bons resultados.

Szeimies *et al.*²³ realizou um estudo com 196 pacientes (metade realizado TFD e 50% com cirurgia) acometidos pelo carcinoma basocelular superficial. O trabalho foi realizado com o agente precursor ácido metil-aminolevulínico (MAL) (Metvix®, Galderma AS, Lausanne, Switzerland; PhotoCure ASA, Oslo, Norway) e iluminado com LED ($\lambda=635$ nm) (Aktilite™ CL 128 or CL 16, Galderma AS, Lausanne, Switzerland; PhotoCure ASA, Oslo, Norway) por 10 minutos. O procedimento foi realizado duas vezes com intervalo de sete dias e repetido após três meses, caso fosse necessário. Após 3 meses de tratamento, mais de 92% dos pacientes tratados com TFD obtiveram sucesso, enquanto que, 99% dos que passaram pela cirurgia obtiveram resultado satisfatório. Em um ano de procedimento, não ocorreu recidiva em nenhum paciente de remoção cirúrgica, e de apenas 9,3% no caso dos pacientes do grupo TFD. No entanto, a equipe médica envolvida na pesquisa e os seus pacientes avaliaram que mais de 94% dos pacientes do grupo da terapia fotodinâmica ob-

tiveram um bom resultado estético comparados com menos de 60% do grupo cirúrgico.

Caekebergh *et al.*²⁴, avaliaram 90 pacientes (entre 55-65 anos) com carcinoma basocelular superficial (10 mm de diâmetro) com MAL na concentração de 160 mg/g durante 6 meses. O desconforto suportável, segundo os pacientes (como pouca ardência e baixo nível de dor), foi relatado por metade do grupo avaliado. A equipe médica responsável avaliou que quase 90% dos casos obtiveram uma boa resposta clínica, e os 96% dos pacientes declararam que os resultados estéticos foram excelentes.

Portanto, a literatura mostra que o uso da técnica em pequenas lesões é uma alternativa à intervenção cirúrgica, evitando efeitos e implicações anatômicas ou estéticas negativas ao paciente.

A seguir, será apresentado um relato de caso clínico da aplicação da TFD acompanhado por nosso grupo de pesquisa, o qual corrobora as evidências observadas na literatura e representa um dos principais resultados da aplicação para pequenas lesões.

METODOLOGIA

A TFD foi aprovada para procedimento de carcinoma basocelular pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - processo nº 25000.053334/9957 - CONEP.

Paciente caucasiano, masculino de terceira idade, pesando 84 kg, diagnosticado como carcinoma basocelular, recebeu Photogem® (Photogem®, Rússia), como agente fotossensibilizador, via intravenosa, com 1,5 mg/kg do paciente. Após 24 horas da fotossensibilização, foi realizada a irradiação do local com laser de comprimento de onda em 630 nm e dose total aplicada de 100 J/cm², em uma única sessão de TFD. O paciente foi

acompanhado durante seis meses (Figuras 1, 2 e 3). Os resultados apresentados após três (Figura 2) e seis meses (Figura 3) da TFD mostram o a qualidade do resultado clínico e estético proporcionado pela técnica. O sucesso obtido pela TFD neste caso foi favorecido pelas características geométricas da lesão, bem como sua localização anatômica - uma lesão de pequenas dimensões, com localização favorecendo a iluminação direta de



Figura 1 - Lesão diagnosticada como carcinoma basocelular, pré TFD.



Figura 2 - Lesão após três meses do tratamento com TFD.



Figura 3 - Lesão após seis meses do tratamento com TFD.

forma a aproveitar ao máximo a eficiência de iluminação. Assim, este caso representa de forma bastante evidente as possibilidades da terapia, com eliminação completa de uma lesão pequena e clara segurança das margens da mesma.

A grande desvantagem em comparação com o tratamento com o ALA-TFD é a fotossensibilidade dérmica do paciente por um período de até 30 dias. A fotossensibilização sistêmica estará indicada para as lesões pequenas, quando a espessura da lesão contra-indica o uso tópico do precursor ALA. Neste caso, a opção foi pelo fotossensibilizador sistêmico, pois para a aplicação do creme de ALA, teríamos que associar uma curetagem prévia da lesão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia fotodinâmica é uma técnica aplicada em diversas áreas, sendo a oncologia uma das mais bem sucedidas. Nesta especialidade, existem muitos estudos e pesquisas clínicas demonstrando o sucesso da TFD em pequenas lesões de pele.

Neste contexto, apresentamos uma breve revisão da literatura mundial e um exemplo de resultado clínico obtido pela aplicação da TFD em pacientes do Hospital Amaral Carvalho, em Jaú, mostrando que o uso da técnica para carcinomas basocelulares é bem sucedido. Fica evidente a alta eficiência da TFD em casos de carcinomas basocelulares, principalmente nos casos de lesões superficiais. Isto ocor-

re devido à correlação entre a penetração do agente fotossensibilizador no tecido humano e o comprimento de onda de excitação da fonte de luz utilizada na terapia. Contudo, considerando a vasta gama de lesões, fotossensibilizadores e fontes de luz existentes, um maior número de pesquisas pré-clínicas e clínicas são necessários, avaliando diferentes aspectos com o intuito de estabelecer protocolos cada vez mais eficientes.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Hospital Amaral Carvalho, situado na cidade de Jaú/SP; à equipe da saúde (médicos e enfermeiros) e também aos pacientes.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091201.pdf>
- Sasse A. Tratamentos do Futuro - alguns já em prática. <http://andre.sasse.com/futuro.htm>
- Menezes PFC. (2006) Estudos Espectroscópicos e Citotóxicos do Photogem® Fotodegradado e dos Fotoprodutos Formados pela Irradiação com Laser. In **Instituto de Química de São Carlos**, 186, Universidade de São Paulo.
- Kurachi C, Melo CAS, Marcassa LG, Zilio SC, Bagnato VS, Cestari GA, Silva M, Ferreira J, Veríssimo FM, Souza CS. (2002) Implantação Clínica da Terapia Fotodinâmica no Brasil: Breve histórico e Resultados Alcançados. **Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia**, 33-41.
- Bagnato VS. (2008) **Novas técnicas ópticas para as áreas da saúde**. Livraria da Física.
- Wilson BC. (2002) Photodynamic therapy for cancer: principles. **Can J Gastroenterol** 16, 393-396.
- Wilson BC, Patterson MS. (2008) The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. **Phys Med Biol** 53, R61-109.
- Allison RR, Mota CH, Sibata CH. (2004) Clinical PD/PT in North America. **Photodiagnosis Photodyn Ther** 1, 263-277.
- Dougherty TJ, Henderson BW, Schwartz S. (1992) Historical perspective. In **Photodynamic therapy** (Henderson, B.W., and Dougherty, T.J., eds), 1-15, Marcel Dekker.
- Delaney TF. (1991) Shedding light on localized solid tumors. **Contemp. Oncol.** 1, 14-25.
- Brown SB, Vernon DI, Stribbling S. (1990) Fate of HPD after intravenous administration. In **Photochem. Photobiol.**, 97S.
- Jarret A, Rimington C, Willoughby, DA. (1956) Delta-aminolevulinic acid and porphyria. **Lancet**, 125 - 127.
- Labbe RF. (1967) Metabolic anomalies in porphyria. The result of impaired biological oxidation? **Lancet** 1, 1361-1364.
- Shanley BC, Taljaard JJ, Deppe WM, Joubert SM. (1972) Delta-aminolevulinic acid in acute porphyria. **S Afr Med J** 46, 84.
- Varma S, Wilson H, Kurwa HA, Gambles B, Charman C, Pearse AD, Taylor D, Anstey AV. (2001) Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. **Br J Dermatol** 144, 567-574.
- Braathén LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, Roelandts R, Wennberg AM, Morton, CA. (2007) Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. **J Am Acad Dermatol**, 125-143.
- Calista D. (2009) Photodynamic therapy for the treatment of a giant superficial basal cell carcinoma. **Photodermatol Photoimmunol Photomed** 25, 53-54.
- Eibenschutz L, Marenda S, Buccini P, De Simone P, Ferrari A, Mariani G, Silipo V, Catricala C. (2008) Giant and large basal cell carcinoma treated with topical photodynamic therapy. **Eur J Dermatol** 18, 663-666.
- Schweiger ES, Kwasniak L, Tonkovic-Capin V. A patient with nevus basal cell carcinoma syndrome treated successfully with photodynamic therapy: case report and review of the literature. **J Drugs Dermatol** 9, 167-168.
- Souza CS, Felício LB, Ferreira J, Kurachi C, Bentley MV, Tedesco AC, Bagnato VS. (2009) Long-term follow-up of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy diode laser single session for non-melanoma skin cancer. **Photodiagnosis Photodyn Ther** 6, 207-213.
- Babilas P, Karrer S, Sidoroff A, Landthaler M, Szeimies RM. (2005) Photodynamic therapy in dermatology - an update. **Photodermatol Photoimmunol Photomed** 21, 142-149.
- Nakano A, Tamada Y, Watanabe D, Ishida N, Yamashita N, Kuhara T, Yanagishita T, Kawamura C, Akita Y, Matsumoto Y. (2009) A pilot study to assess the efficacy of photodynamic therapy for Japanese patients with actinic keratosis in relation to lesion size and histological severity. **Photodermatol Photoimmunol Photomed** 25, 37-40.
- Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, Rubel D, Frambach Y, de Berker D, Dummer R, Kerrouche N, Villemagne H. (2008) A clinical study comparing methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 22, 1302-1311.
- Caekelbergh K, Nikkels AF, Leroy B, Verhaeghe E, Lamotte M, Vincent R. (2009) Photodynamic therapy using methyl aminolevulinic acid in the management of primary superficial basal cell carcinoma: clinical and health economic outcomes. **J Drugs Dermatol** 8, 992-996.

Campo	Dado
****	Documento 1 de 1
No. Registro	001839641
Tipo de material	ARTIGO DE PERIODICO - NACIONAL
ISSN	1981-7819
Entrada Principal	Ferraz, Ruy Carvalho Mattosinho Castro (*)
Título	Terapia fotodinâmica em pequenas lesões : estudo piloto.
Imprenta	São Paulo : Sociedade Brasileira de Laser em Medicina e Cirurgia, 2010.
Descrição	p. 22-25.
Nota Local	IFSC005
Assunto	TERAPIA FOTODINÂMICA
Assunto	DERMATOPATIAS
Assunto	NEOPLASIAS
Autor Secundário	Grecco, Clóvis (*)
Autor Secundário	Kurachi, Cristina
Autor Secundário	Bagnato, Vanderlei Salvador
Fonte	Jornal Brasileiro de Laser, São Paulo : Sociedade Brasileira de Laser em Medicina e Cirurgia, v. 2, n. 14, p. 22-25, 2010
Localiz.Eletrônica	"Clicar" sobre o botão para acesso ao Currículo Lattes de Cristina Kurachi -- http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4709850D1
Localiz.Eletrônica	"Clicar" sobre o botão para acesso ao Currículo Lattes de Vanderlei Salvador Bagnato - http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4783134Y5
Unidade USP	IFSC -- INST DE FÍSICA DE SÃO CARLOS
Unidade USP	IFSC -- INST DE FÍSICA DE SÃO CARLOS
Localização	IFSC PROD017127