

REVIEW

PDT experience in Brazil: A regional profile

aV.S. Bagnatoa,b, C. Kurachia, J. Ferreira, L.G. Marcassaa,

C.H. Sibata PhD^{b,*}, R.R. Allison a,b Instituto de Física de São Carlos — Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, Brazil and Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brazil

bRadiation Oncology, Brody School of Medicine at East Carolina University, 600 Moye Blvd LJCC 172,

Greenville, NC 27858, USA

Available online 22 June 2005

PALAVRAS-CHAVE

Terapia fotodinâmica;

Photosensitizers;

Experiência clínica

Resumo

O sucesso do PDT e seu estabelecimento no hall das modalidades da terapêuticas existentes depende da coleção de experiências relatadas ao redor o mundo. Nesse sentido, é importante relatar abordagens adotadas por diferentes países e quais são seus pontos de vista sobre o futuro do PDT. Seguindo esta idéia, nós apresentar nossa experiência clínica em Terapia fotodinâmica (PDT) no Brasil, bem como os avanços experimentais chegando em paralelo com aplicação clínica. Esse relatório é uma consequência de trabalhos pioneiros em um programa de colaboração envolvendo o Instituto de Física em São Carlos, SP, Brasil, a Faculdade de Medicina a Paulo, da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil e o Hospital de Câncer Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil. Este programa colaborativo, iniciado em 1997, com o primeiro paciente tratado em 1999, tratou mais de **400 pacientes até o final de 2004**. Cerca de 80% dos lesões foram localizadas na cabeça e pescoço ou pele, mas experiência está sendo *incorporada* ao esôfago, bexiga, ginecologia e *recorrência cutânea do cancro da mama, entre* outros. Os resultados mostraram serem compatíveis com os dados anteriormente relatados. Modificações, cujo objetivo é melhorar o benefício dos doentes e otimizar resultados, estão sendo implementadas como podemos ganhar experiência. Em paralelo com o desenvolvimento clínico, vários laboratórios começaram estudo experimental, cujo objetivo é analisar os resultados clínicos e contribuir para o esforço mundial para colocar o PDT em primeiro plano das terapias oferecidas aos pacientes. Apresentamos os resultados globais da nossos 5 anos de experiência, bem como todo o processo de implementação. © 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

Introduction.....	108
The route for PDT implementation in Brazil	108
Facilities and the multidisciplinary needs for PDT.....	109
Description of treated lesions and overall results.....	111
Oral cavity.....	112

✉ Corresponding author. Tel.: +1 252 744 2900; fax: +1 252 744 2812.

E-mail address: sibatac@mail.ecu.edu (C.H. Sibata).

1572-1000/\$ — see front matter © 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

doi:10.1016/S1572-1000(05)00058-X

108 V.S. Bagnato et al.

Nasopharynx.....	112
Skin.....	113
Esophagus and bladder	116
Breast	116
Other lesions	117
Laboratory work	117
Conclusions	117
Acknowledgements	118
References	118

INTRODUÇÃO

Terapia fotodinâmica (PDT) é uma modalidade muito poderosa de tratamento de câncer e com uma história interessante. Como **apontado** em uma revisão recente por Allison et al. [1], que abrange mais de 100 anos do uso da luz como uma ferramenta para fins terapêuticos na América do Norte, o PDT é o resultado final de muitas observações acumuladas ao longo de décadas de Fotomedicina. A beleza do PDT é a sua simplicidade. Ativando as propriedades fotoquímicas das substâncias chamados resultados *photosensitizers* em uma **engrenagem** citotóxica e vasculotóxic de suas **photoproducts**. Para um PDT “ideal”, um paciente com um tumor maligno deveria ser dado um **photosensitizer**, que deve ser não-tóxico em doses clinicamente usadas. O photosensitizer deve, de preferência, concentrar mais em tecido maligno do que normal e, por conseguinte, promover um tumor alto com taxa de concentração de photosensitizer no tecido normal. Após a liberação da droga para o alvo, uma fonte **confiável (fiel)** de luz ilumina o tecido ativando a reação fotoquímica que irá resultar na morte de tumor. Aqui a seletividade ajuda a evitar a matança de tecido normal, um conceito importante para a cura. Existem muitos mecanismos para o desenvolvimento de citotoxicidade, o mais importante é a produção de oxigênio singleto molecular. Oxigênio singleto é uma espécie química muito reativa que oxida a maioria dos substratos biológicos. Desta forma, os **photosensitizers** são os agentes intermediários que permitem a transferência de energia luminosa no tecido e promovem a destruição através de uma reação química. Há muitos photosensitizers disponíveis no mercado. Todos têm utilidade clínica específica e inconvenientes [2]. Importante conceito é que os princípios do PDT funcionam muito bem na prática, embora, nós ainda não tenhamos otimizado sua aplicação clínica. Tem-se a impressão de estar perdendo vínculos, que são importantes para que possamos tirar o máximo proveito da técnica e ter resultados mais previsíveis. Acreditamos que esses detalhes estão impedindo que o PDT se tornar uma modalidade terapêutica em todo o mundo. Muito dos trabalhos de pesquisa que atualmente acontecem em nosso grupo é para chamar a atenção para esses detalhes e para transformar o PDT em uma terapia mais

aceitável. No Brasil, não há muito tempo, PDT era uma modalidade clínica de tratamento desconhecida [3]. Apenas alguns cientistas pesquisadores trabalharam neste campo. Os esforços para disponibilizar o PDT clinicamente modificou este cenário. Hoje, PDT no Brasil passou da fase de desconhecido para a fase de admiração. Ainda há, no entanto, muita resistência contra o PDT, não por causa dos riscos, mas por causa do desconhecimento da abertura que demonstra as vantagens do PDT sobre técnicas tradicionalmente empregadas. Mang, em um artigo recente [4] destacou uma questão importante, que é predominante no Brasil. PDT é uma técnica atualmente em uma fase onde profissionais de saúde demonstram muito interesse e pacientes estão ficando familiarizado com os conceitos. No entanto, os aplicativos são ainda restritos a alguns hospitais e clínicas, e atualmente esta terapia é oferecida para pacientes cuja fase da doença vai muito além do que podem controlar as técnicas tradicionais do PDT. Além disso, como PDT é uma técnica que combina drogas e fonte de luz, a ausência de um ingrediente inviabiliza o início de um programa. Porque as fontes de luz são caras e exigem habilidades especializadas, Atualmente só grandes centros estão oferecendo rotineiramente o PDT. Estes programas estão expandindo em tamanho e localização devido a melhora progressivamente dos resultados. Neste artigo, descrevemos a rota que profissionais brasileiros tomaram para iniciar um programa de PDT, resultados, dificuldades, questões governamentais e nossos esforços atuais para diminuir as barreiras que impedem a propagação do PDT no Brasil.

A rota para implementação do PDT no Brasil

Primeiro, é importante observar que para uma economia emergente como o Brasil, a importância do PDT baseia-se na simplicidade da técnica quando comparado à radioterapia e quimioterapia convencionais. Instalações de terapia de radiação são raras fora das grandes cidades, como é o uso da quimioterapia. PDT potencialmente pode oferecer melhoras nas terapias oncológicas para milhões de brasileiros que moram no campo. Atualmente, 160 milhões de pessoas habitam Brasil. As duas cidades mais bem conhecidas, São Paulo (20 milhões de habitantes) e Rio de Janeiro (8 milhões Habitants) têm médicos e hospitais de nível

mundial. Muitas outras grandes cidades também tem excelente níveis de serviços oncológicos. Esses hospitais e as escolas de medicina oferecem tratamento de câncer de última geração através de serviços de cirurgica, médico e radiação. O mesmo não pode ser dito para milhões vivem em cidades pequenas e nas zonas rurais. A maioria dos pacientes tem que viajar longas distâncias para tratamento e isso sobrecarrega as instalações dos hospitais das grandes cidades. Existe um número de clínicas particulares e bem equipadas para câncer e outras terapias, mas estes estão disponíveis para um grupo relativamente pequeno de ricos ou com plano médico. Um exemplo óbvio é a quantidade marcante centros de cirurgia plástica excelente que existe no país. Olhando para dados oficiais do governo brasileiro (Instituto Nacional do Câncer), câncer é a segunda causa principal de morte no Brasil. Existe perto de 400 mil novos casos de câncer por ano distribuídos entre homens e mulheres. Para ambos os sexos, o câncer de pele não-melanoma é de longe o mais comum tipo de câncer que afeta a população brasileira. Coincidentemente, este é um tipo de câncer adequado a ser tratados com o PDT. Este fato por si só poderia justificar o esforço para que o PDT fosse uma modalidade regular de tratamento disponível para a população brasileira. Este fato é reforçado quando se comparam novo casos de câncer todos os anos para os tratamentos disponíveis dentro da atual infra-estrutura do hospitalar. A experiência clínica do PDT no Brasil [5], começou com um esforço colaborativo entre o Instituto de Física de São Carlos - University de São Paulo, São Carlos, SP e Hospital Amaral Carvalho de Jaú, SP e uma cooperação mais tarde com a Escola de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP. Este grupo estabeleceu colaborações internacionais, em primeiro com T. Mang e R. Allison da Búfalo General Hospital PDT Center em 1998 e mais tarde com D. Stranadko e V. Sokolov de Moscou, Rússia em 2001. Estas colaborações internacionais forneceu o treinamento para iniciar aplicações clínicas. A equipe brasileira visitou estas instituições por longos períodos e observou vários tratamentos PDT assim como realizou palestras didáticas

intensivas. Com base nessas observações e publicação, de experiência internacional, um protocolo clínico foi elaborado e aprovado pelo "Comitê de Ética para Pesquisa em Medicina" , Universidade de São Paulo, seguido da aprovação da Comissão Federal de Pesquisa em Medicina, uma entidade brasileira para supervisionar pesquisa em medicina a nível nacional. A idéia era demonstrar, na primeira fase, o potencial da técnica e para gerar experiência suficiente e emoção para mostrar aos médicos brasileiros as possibilidades oferecidas pelo PDT. Nesta fase inicial a principal equipe multidisciplinar composta por um grupo de médicos (G. Cestari Filho Jr., J.C. Berto, A. Javaroni e J. O. Souza Júnior), enfermeiros (M. Silva e V.S. Bonilha) e físicos (V.S. Bagnato e L.G. Marcassa Todos os pacientes passaram por avaliação clínica multidisciplinar para elegibilidade para receber PDT. Evitamos pacientes com complicações severas de fígado ou outras de GI. Durante a evolução dessa implementação, foram desenvolvidos muitos dispositivos para facilitar a aplicação de luz e também aprendemos como compartilhar responsabilidades entre os membros da equipe. Após esta fase inicial, o grupo cresceu com a incorporação de outros profissionais, bem como instituições. Uma maior equipe multidisciplinar foi estabelecida e a escola de Medicina da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP foi constituída em 2002. Ao mesmo tempo, estudos in vivo e in vitro experimentais começaram a serem realizados nestas instituições [6,7]. Particularmente, o departamento de Bioquímica do Instituto de Química, São Carlos, SP [8]. Hoje, temos quatro hospitais que executam PDT clínico a qualquer momento, e várias clínicas especializadas estão agora aderindo à iniciativa. PDT recebeu recomendação favorável do Conselho Médico Federal Brasileiro, para permitir a aprovação nacional da técnica. Empresas brasileiras têm desenvolvido um laser e uma fonte de LED (Light Emitting Diode) para aplicativos do PDT. Estamos agora expandindo aplicativos PDT para aplicações nononcological, tais como condiloma por HPV com grande sucesso.

Instalações e as necessidades de multidisciplina para o PDT

PDT é uma técnica com necessidades multidisciplinares (Fig. 1). No Brasil, iniciamos PDT usando uma abordagem multidisciplinar. Em geral, os pacientes do PDT inicialmente são vistos por médico, enfermeira e um médico físico para avaliar seu potencial para o PDT. Criticamente importantes são nossas enfermeiras. As enfermeiras, não só participar nos processos de PDT, mas eles são o contato mais próximo para os pacientes. Pacientes normalmente vêm ao PDT, principalmente por



Figura 1 PDT facilidade na Cancer Hospital Amaral Carvalho, Jaú, São Paulo.

Um laser corante bombeado por um laser de íon argônio nos permitir acoplar luz em fibras ópticas e tratar dois pacientes simultaneamente ou tratar duas lesões em um paciente. O sistema normalmente é operado pelo físico e fibras podem ser liberadas até mesmo para a sala cirúrgica do hospital. Este é um sistema confiável ajustável que não é dedicado a uma única droga.

sua própria iniciativa e eles têm muitas perguntas. Em conjunto com o médico, enfermeiros gastam tempo adicional para ajudar o paciente e responder a perguntas. Uma enfermeira bem preparada é um componente decisivo para o programa PDT no Brasil. A tabela 1 mostra o papel dos diferentes profissionais em nossa equipe do PDT. Um dos principais problemas no PDT é a disponibilidade de fontes de luz e fibras. Enquanto esses componentes estão disponíveis no mercado internacional, seus preços são proibitivos para muitas clínicas que querem tentar PDT primeiro, antes de começar a construir um programa inteiro. Originalmente, em conjunto com o Instituto de física, nós construímos no Hospital Amaral Carvalho, uma sala totalmente equipada com um laser de corante bombeado argon, um pequeno

monocromator para medições de comprimento de onda e dois laser de diodo de 2,0 Watts operando em 630 nm. Mais recentemente, um dispositivo baseado em LED desenvolvido em um programa de colaboração entre a Universidade e o setor privado foi desenvolvido e utilizado com grande sucesso para PDT de lesões grande de pele. Exceto para o argon bombeador de laser corante, os dispositivos são amigáveis e exigem um especialista para ajudar em sua operação. O sistema de laser corante é um dispositivo muito bom, com a variabilidade na energia e comprimento de onda, mas ele deve ser operado



Figura 2 Um brasileiro desenvolveu um dispositivo LED que permite que a iluminação de grandes áreas com intensidades luminosas típicas de $150\text{mW}/\text{cm}^2$. Este dispositivo é comercializado por MM/Óptica, São Carlos, Paulo São. O uso de dispositivos de LED é interessante por causa da banda estreita de emissão em relação a outras fontes de luz não-laser e seu baixo custo.

por uma especialista. Uma vez que instrumentos complicados criam dificuldades adicionais para a aplicação da técnica, não é uma boa idéia tê-los durante a fase inicial. Na Escola de Medicina de Ribeirão, a instalação de PDT recém-inaugurado opera com um laser de diodo dedicado e um dispositivo de LED comercialmente disponível de MM / óptica, São Carlos, SP, Brasil. **Para pesquisa** experimental, uma grande quantidade de instrumentação composto por dispositivos para estudos pré-clínicos, medindo light espalhada, medindo atividades mitocôndrias (ciclo respiratório), entre outros foram desenvolvidos ou adquiridos. Fig. 2 mostra o dispositivo de LED utilizado em três laboratórios diferentes. Fibras e medidores de energia foram desenvolvidos pela Universidade e testados por

muitos pesquisadores que participam neste programa.

Descrição das lesões tratadas e resultados gerais

Temos utilizado o PDT para fins curativos e paliativos. A tabela 2 resume os resultados. Discutiremos o tratamento em detalhes abaixo. Como um processo global, cada caso é discutido e o médico, enfermeira e físico consideram benefícios potenciais e as conseqüências de terapia. Dosimetria tem sido sempre um tópico de discussão e a maior parte das nossas pesquisas se concentra agora neste assunto. O uso de fontes de luz não laser bem como o uso de photosensitizer tópica também foram introduzidos nesta fase experimental de implementação. Mais de 400 pacientes foram selecionados para receber tratamentos PDT seguindo um protocolo aprovado pelo Comitê de Ética para a Pesquisa em medicina. O principal critério para seleção dos pacientes foi a contra-indicação para tratamento convencional, como cirurgia e radioterapia. Em caso de cirurgia, foi devido ao mau estado geral do paciente ou naqueles que falhou a cirurgia. Em caso de radiação, foi devido à localização do tumor no qual PDT pode ser menos mórbida ou para pacientes que falhou a radioterapia. Para selecionar os pacientes para a aplicação do PDT, consideramos inicial e preferencialmente lesões de pele com fácil acesso de luz e pouca possibilidade de complicações. Após a experiência adquirida com o PDT em lesões de pele, casos mais complicados eram considerados e incluídos no protocolo. O photosensitizer foi um derivado de hematoporphyrin Photogem® (Moscou, Rússia) para todos os casos de injeção sistêmica e ácido aminolevulêico (ALA) para aplicações tópicas em lesões de carcinoma basocelular de pele não-invasivo. No caso de injeção, 1.5 — 2,5 mg/kg foi injetado 24-48 h antes à irradiação de luz. Para o caso de ALA, um creme que contém 20 — 25% do photosensitizer foi preparado e uma droga — luz intervalo de 4 — 6h empregada. Usamos dois sistemas



Figura 3 Aplicativo típico em uma BCC na cabeça e no pescoço. O tamanho do ponto é controlado considerando a divergência de feixe no final da fibra. Em muitos casos, papel preto ou tecido aluminizado para proteção é aplicada na área normal para evitar desnecessária iluminação. (paciente sob cuidados do Dr. G. Cestari).

diferentes de irradiação de luz: um laser de corante bombeado por um laser de íon argônio (Coherent, EUA) e um dispositivo baseado em LED. No caso de laser, nós operados com Kyton vermelho no comprimento de onda de 630nm. A luz foi acoplada a uma fibra e um força tão alta quanto 2.0 Watts pode ser liberada. O spot luz foi ampliado de acordo com a área da lesão. Intensidades foram mantidas entre 100 e 400mW/cm². Doses variando de 150 a 300 J/cm², dependendo do caso, a localização do tumor, extensão, quantidade de photosensitizer injetado entre outras variáveis. Para o dispositivo de LED-based, a potência total emitida foi fixada em 3W em uma área de aproximadamente 20 cm², resultando em uma intensidade fixa aproximada de 150mW/cm². Neste caso, a iluminação da lesão foi feita pelo bloqueio com papel preto ou aluminizado o tecido adjacente ao tecido normal. A área iluminada incluía uma margem convencionalmente considerada em cirurgia. Uma vez que a maioria dos pacientes eram de idade avançada, tivemos pacientes com inalação de oxigênio durante o PDT para manter a saturação de oxigênio no nível de 98% (Fig. 3). O único caso que mostrou dano normal a pele devido a photosensitization sistêmica foi um cabeleireiro que continuou trabalhar com o secador de cabelo. A ponta dos dedos mostrou algumas peeling de pele que foi completamente controlado após uso descontinuado do secador de cabelo. Após esta observação, todos paciente foram informados para não usar esse tipo de

BIOCHEMIST	→ Cell culture studies (toxicity); Degradation	PHYSICIST	→ Light Source delivery; Dosimetry; Absorption; Fluorescence
CHEMIST	→ Synthesis; Absorption of light; Reaction; Degradation; Photosensitizers	NURSE	→ Drug administration; Follow-up; Side Effects; Care during application; Patient Instruction
BIOLOGIST	→ Cell culture studies (toxicity); Degradation	PHARMACIST	→ Drug preparation (topical, systemic) Drug preservation
PHYSICIAN/DENTIST	→ Patient; Lesion; Diagnosis; Application; Evaluation; Follow-up		

aparelho, bem como todas as outras considerações de proteção contra o sol e



Figura 4 Exemplo de um BCC tratado com PDT. Aqui, temos o aspecto inicial da lesão, 30 dias e 12 meses após o tratamento. Este paciente está sendo seguido por mais de 30 meses sem recorrência. Ele tinha uma longa história de tratamentos anteriormente sem êxito (paciente sob cuidados do Dr. G. Cestari).

qualquer outra exposição à luz brilhante. O hyperphotosensitivity de pele era esperado para as primeiras duas a quatro semanas, mas todos os pacientes foram informados para evitar a exposição solar pelo menos quatro semanas e também para executar um teste simples, expondo uma pequena área da mão. Na ausência de qualquer reação da pele o paciente poderia abandonar as precauções de exposição de luz solar. Nossa população de pacientes não tiveram dificuldades para seguir estas instruções.

Cavidade Bucal

Virtualmente, todos os pacientes tratados não tinham cirurgia anterior. Usamos 1,5 mg/kg de Photogem[®] para todos os casos e seguido de iluminação por 24 — 36h após a administração de photosensitizer. Para a cavidade oral, liberamos normalmente, não mais que 200 J/cm² seguindo trabalho anterior trabalho publicado [9]. No caso de iluminação direta, a lesão foi dividida em um ponto central e como necessário pontos periféricas. No caso de tumor com mais de 0,6 cm de espessura, uma sonda intersticial foi usada iluminando o tumor com simetria cilíndrica. A dose intersticial tem que ser cuidadosamente liberada, mantendo uma média de 200 J/cm². Inserimos o difusor dentro do tecido. Primeiro, foi introduzida uma agulha de 2mm, criando um caminho para a introdução de um tubo de quartzo transparente, 2,5 mm de diâmetro, com uma extremidade fechada. Finalmente, a fibra com o difusor cilíndrica foi introduzida dentro do tubo. A utilização de um tubo transparente parece importante para o tipo de difusor que usamos por causa de uma eventual ação de carbonização na superfície. Na verdade, nos casos onde difusor longo de a 1 - 2cm foi empregado com luz potência elevada

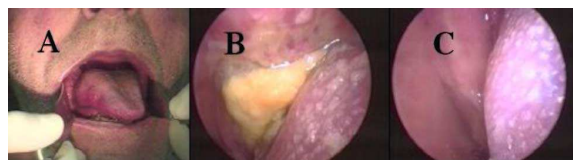


Figura 5 Exemplo de SCC da cavidade oral. (A) Lesão inicial, (B) 7 dias após o PDT onde o tumor aparece como uma completa necrose e (C) após 30 dias, com completa recuperação da mucosa.

como 1,5 W, em contato com sangue ou outros tecidos pigmentado produziu absorção da luz suficiente para promover a carbonização após alguns minutos de exposição. Nesses casos, destruição do difusor e danos ao tecido tem sido observada e o mais importante, o tratamento do PDT foi muito ineficiente. Todos os tumores tratados na cavidade bucal eram carcinoma de células escamosas (SCC). Todos tinham mostrado resposta significativa ao PDT quase imediatamente após o tratamento. Normalmente, há uma mudança de cor rápida durante o tratamento, como resultado de grave dano vascular. Nos casos de lesões do palato, inchaço de post-PDT não foi tão intenso como as lesões do piso da boca. Nos três casos, o inchaço induzido foi significativo como a execução de uma traqueostomia planejada. Observou-se uma resposta clínica significativa em todas as lesões orais. Para um paciente com melanoma oral, a primeira aplicação do PDT mostrou muito poucos resultados. Resposta positiva foi obtida apenas com uma combinação de debulking cirurgia e PDT. Figuras 4 - 7 mostram muitos dos resultados típicos. Em um futuro relatório, apresentaremos detalhadamente nossos casos de cavidade oral PDT.

Nasofaringe

Tratamos quatro pacientes com carcinoma da nasofaringe com grande sucesso. A dose administrada de Photogem[®] foi seguido por uma ligação 24h após 1,5 mg/kg. PDT foi oferecido para pacientes nos quais tinham falhado tratamento anterior e tinham doença local persistente. Todas as lesões PDT-tratados mostraram resposta clínica completa. Um dos pacientes estava livre do tumor local tratado até ao momento da sua morte, 12 meses depois de metástases nos pulmões. Os outros pacientes

são ainda livres da doença, ao longo do acompanhamento por 48 meses. Dois dos pacientes receberam duas aplicações do PDT com um intervalo de 6 meses. Os resultados mostram que o PDT também pode ser uma forma adequada de tratamento para este local de tumor como primeira opção em pacientes selecionados.

Pele

Tumores de pele da face apresenta muitas vantagens em comparação com outros lugares quando tratada com PDT [10]. Eles são normalmente muito acessíveis, permitindo que um bom plano de iluminação. Isso é uma garantia importante para um tratamento bem sucedido do PDT porque o tumor todo precisa receber dose de luz na borda para um bom resultado. Tumores de pele são relativamente simples e superficial apresentando uma superfície clara para a iluminação. O nível de luz fora do campo de iluminação permite estimativas para a penetração de luz global, mesmo com o exame de olho nu. Descobrimos que o sucesso do tratamento pode ser previsto pela reação do tecido após a iluminação. Depois de algumas semanas, a necrose do tumor e a recuperação do tecido circundante podem ser observados claramente. A crosta no local do tecido tumoral e a cura ao tecido em torno pode ser observado diretamente pelo paciente e os profissionais envolvidos, trabalhando como um feedback em tempo real para saída de procedimentos. Durante o processo de cura, as margens de tratamento revelam muitas vezes se ainda há tumor deixado para trás, bem como o aspecto de seletividade do tratamento. Dor durante o tratamento pode ser facilmente controlado com analgésicos convencionais. A iluminação pode ser realizada usando suportes fixos que mantenha as fibras, e a equipe composta de médico e enfermeira podem verificar se o paciente não se move durante o tratamento. O apoio de fibra sempre pode ser reposicionado se o paciente se mover. Um ponto importante sobre as doenças de pele no Brasil é o fato de que eles são na sua maioria BCC ou Bowen (raramente SCC) e esses tipos de tumor ter tempo para metastatizarem, dando os médicos a oportunidade de observar um tratamento para os resultados e se indicado tomar medidas ou modificar o próximo tratamento para assegurar a melhor oportunidade para curar a doença. Observamos

que é melhor aguardar a crosta cair por si só. Raramente, em caso de lesões extensas, pode-se pensar em remover a crosta, depois de alguns meses, para avaliar, se necessário, a evolução da enxertia. Na nossa série, muitas lesões extensas foram tratadas com bons resultados só com uso do PDT. Em casos extensos, normalmente é necessário um programa bem planejado para tratamentos múltiplos. Nestes casos, tratar primeiro, fortemente a borda do tumor e, em seguida, a parte central restante é a nossa abordagem de tratamento. No caso de vários BCC ou doença de Bowen generalizada, em termos de “cosmesis” e tratamento fácil.

Lesões de pele recebem uma dose de luz mais elevada em relação a mucosa. Nós entregamos 250-300 J/cm² em todas as lesões de pele. Pacientes neste grupo recebem de 1,5 a 2,5



Figura 7 Tumor do canto interno do olho. As lesões tratadas mostram a eliminação de 100% com uma simples aplicação. Cuidados especiais com proteção para os olhos devem ser considerada nestes casos (paciente sob cuidados de DRS. G. Cestari e J. Berto).



Figura 8 Extensos cancros da pele foram tratados de intenção curativa ou paliativa. Um plano de tratamento é necessário para executar um aplicativo completo. Neste exemplo, a imagem esquerda refere-se à terapia inicial, a do meio refere-se à aparência clínica após 30 dias após o segundo curso PDT e a direita após 60 dias do terceiro PDT em curso.



Figura 9 Este paciente não quis cirurgia, ela estava com medo do resultado estético. Pode-se observar na seqüência: lesão inicial, 15 dias após e 1 ano após o tratamento do PDT.

mg/kg de Photogem[®] ou ALA creme com uma concentração de 20%. A escolha de sensibilizador seguiu nosso protocolo. O creme tópico só foi indicado para as lesões mais superficiais. A maioria dos casos foram carcinoma basocelular (BCC) e em alguns casos temos outros tipos mais raros. Três casos de melanoma foram incluídos,

com um dos casos sendo numa fase avançada. Para os casos de melanoma, tivemos uma resposta parcial (eliminação de 70% da lesão), mas nenhuma resposta nos outros dois casos. Para os casos BCC, o tratamento variou de acordo a geometria da lesão e o local específico. Em geral, usamos tecido aluminizado para proteger as áreas que não queremos iluminar.



Figura 10 Lesões de cancro na orelha. As fotos mostram a evolução no acompanhamento de meses 2 e 6.

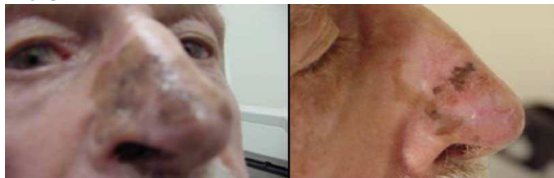


Figura 11 É um caso de melanoma onde obtivemos uma resposta parcial após 2 meses de tratamento do PDT. Resultado da pesquisa pode vir acima com um protocolo melhor para tratar melanoma usando o PDT.



Figure 12 This lesion was not indicated for surgical removal due to its size and anatomical site (elbow). This keratoacanthoma *cuminatum* was treated twice by Dr C. S. Souza with a satisfactory final result.

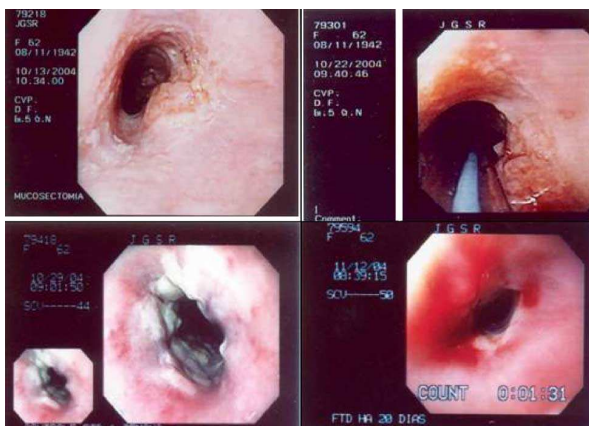


Figura 13 Detalhe de um aplicativo de câncer de esôfago onde a fibra difusor linear é posicionada dentro de um tubo de gastro-som transparente.

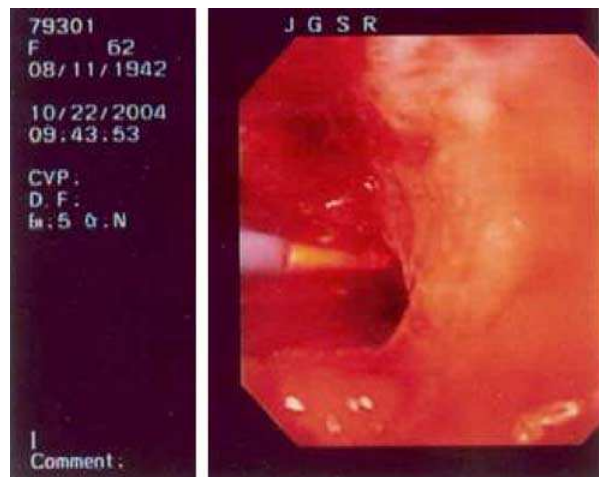


Figura 14 pacientes sob tratamento de esôfago PDT. O uso de uma fibra dentro de um tubo de endogastric transparente de grande diâmetro permitem obter terapia mais confortável

Há muitos aplicativos adicionais do PDT para doenças não-câncer de pele como psoríase e queratose. Nós começamos a tratar estes tipos mas com doses mais baixas de luz. Um determinado tipo de lesão que tem demonstrado boa resposta ao PDT é lesão no canto interno do olho. Para esses casos, um dispositivo especial em forma de colher foi desenvolvido para ser colocado na parte interna da pálpebra para proteger o olho durante a iluminação. A Fig. 7 mostra um resultado típico de um canto interno do olho do paciente com resposta completa e bons resultados *cosméticos ou estéticos*. Tivemos eliminação de 90% das lesões do canto interno do olho com apenas uma única aplicação do PDT. A recuperação leva cerca de 4 meses. Figuras 8 — 12 são bons exemplos de resultados do tratamento em nosso programa.

Esôfago e bexiga

Um total de 7 pacientes com SCC no esôfago foram tratados com o PDT. Usamos difusores cilíndricos e doses que variaram entre 100 e 250 J/cm². Os pacientes receberam 1,5 mg/kg de Photogem[®] e iluminação dentro de 24-36 h. Observamos a eliminação do tumor em 4 dos 7 pacientes. As lesões superficiais mostraram boa resposta ao PDT. Para pacientes com doença de fase já adiantada, o tratamento apenas promove uma melhor qualidade de vida, abrindo o esôfago. Em um paciente, uma combinação de stent transparente e aplicação periódica do PDT seguiu a doença do esôfago por mais de um ano. Dor no peito foi relatada por todos os

pacientes e uma ligeira a moderada estenose foi observada em todos os pacientes. Em alguns pacientes, dilatação mecânica foi necessária e bem-sucedida. Desenvolvemos uma maneira específica para iluminar o tumor e para evitar o desconforto dos pacientes durante o todo procedimento endoscópico. Isso consiste em usar um tubo transparente endogástrico com a fibra nele. Iremos descrever este procedimento em detalhes em um relatório próximo. No momento, está sendo realizado um ensaio clínico envolvendo PDT e evolução de ultrassom profundo das lesões. Fig. 13 mostra um do esôfago tratado pelo Dr. Modena da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e a Fig. 14 mostra um paciente do Hospital Amaral Carvalho durante um procedimento de PDT no esôfago através de um tubo endogástrico transparente. Os pacientes tratados com o PDT na bexiga, tinha várias lesões superficiais e eles foram tratados por um procedimento cistoscópico. Em um dos pacientes, o tumor foi pela primeira vez removido com um cortador de eletrônico, seguido de PDT. Além de um forte cistite, todos os pacientes mostram eliminação completa das lesões dentro de 36 meses.

Seios

Nossa experiência com PDT em câncer de mama tem sido restrita a alguns casos de reincidência na parede do peito após total mastectomia. Nesses casos, os pacientes têm lesões superficiais extensas e eles respondem muito bem ao tratamento com uma área de necrose extensa. Usamos um dispositivo de luz LED para esses casos, e acreditamos agora que 200-300 J/cm² de dose pode ser muito alto com uma dose de droga de 1,5 mg/kg e 24 h entre injeção e iluminação. Dra. Cacilda Souza da faculdade de medicina de Ribeirão Preto está levando PDT para um grupo de pacientes de recorrência de parede torácica usando uma dose baixa luz, 100 J/cm² e um intervalo de 48 horas entre a administração de drogas e iluminação. O nível de necrose nestes casos é reduzido e o paciente tem uma recuperação mais fácil de pós-tratamento. Nossa experiência ***com parede seios*** é apenas o começo e etapas a seguir são relatadas por Allison et al. [11] com baixa dose de droga. Parede do seio de pacientes normalmente apresentam-nos com um feixe irradiado de tecido externo e o PDT parece agir de forma mais severa do que em tecido não irradiado. Isto pode explicar a necrose observado

em nossos pacientes. Fig. 15 mostra um aplicativo de parede do seio usando um dispositivo de LED. Um tratamento com um grande campo de luz LED é mais rápido do que usar o laser microlentes facilitando o tratamento no paciente.

Outras lesões

Temos tratado muitos outros tipos de lesões, localizado em inúmeros locais como o pênis, intestino, pulmão e fígado. Em poucos casos, o uso de uma fibra intersticial para promover a iluminação de tecido tem sido usado. A Fig. 16 mostra um uso de fibra intersticial para PDT um caso não-cirúrgico de hepatocarcinoma, onde o aplicativo tem o objetivo de redução do tumor somente. Estamos agora em uma fase de propagação de nossos resultados em todo o país para estimular outros grupos a se envolver com esta técnica. Uma versão de avaliação do PDT para o vírus do papiloma foi realizada com um início muito positivo. Nossos casos serão relatados em detalhes em um artigo separado.

Trabalho de laboratório

Além da aplicação clínica do PDT, nós fomos envolvidos na criação de uma estrutura de laboratório para realizar experiências neste domínio. Revisando investigação experimental juntamente com os resultados da equipe clínica em uma combinação muito agradável porque ele cria a oportunidade de feedback para clínico. A nossa principal preocupação foi ser capaz de trabalhar em um conceito de dosimetria de tempo real onde muitas variáveis diferentes podem ser colocadas juntas e avaliada durante o tratamento para otimizar o resultado final. Nossa experiência clínica mostrou que trabalhos com PDT mas que trabalho adicional deve ser feito de dosimetria para melhorá-lo. Melhor utilização de sensibilizantes disponíveis é um dos nossos objetivos. Na frente experimental, temos três instituições envolvidas: o Instituto de física em São Carlos tomou a responsabilidade para desenvolver a instrumentação necessária, bem como realizar pesquisas no campo da foto-estabilidade de photosensitizers, propagação de luz na detecção de médio e fluorescência biológica de photosensitizers in vitro e in vivo. A farmacocinética de modelos experimentais também foi incluída entre as atividades desenvolvidas no domínio de física. O Instituto

de química de São Carlos tomou a responsabilidade de trabalhar em investigações de Bioquímica de photosensitizers usados a nível clínico. Experimentos para determinar a citotoxicidade e photoproducts de photosensitizer opticamente degradado, bem como o efeito de fóton em cultura de células específicas são suas principais atividades. Finalmente, a escola de medicina Ribeirão Preto está fazendo todos os estudos pré-clínicos para determinar a dose de limiar, ação PDT em mitocôndrias e a avaliação de novos dispositivos do PDT. As três instituições trabalham em conjunto e compartilham parte das instalações para gerar o sinergismo necessário exigido pelos PDT.

Conclusões

Em conclusão, implementamos PDT no Brasil com grande sucesso. A resistência inicial dos médicos sobre o uso do PDT foi superada por bons resultados e o País está enfrentando uma propagação deste tratamento com muitas novas clínicas e hospitais envolvidos com PDT. Os resultados são satisfatórios, mas não há espaço para melhorias. Em particular, ainda mais aplicação dos nossos protocolos e melhor compreensão do conceito de dosimetria PDT são críticos. Observamos que os empreendimentos colaborativos entre pesquisadores em diferentes campos como a extrapolação dos modelos experimentais para a clínica produzam melhorias consideráveis em nossos resultados. Acreditamos firmemente que a 11ª V.S. Bagnato et al. próxima geração de tratamentos mostrará melhor sobre resultados atuais e são otimistas sobre PDT tornando-se uma opção de tratamento convencional.

Agradecimentos

Agradecemos a FAPESP pelo apoio financeiro através do programa CEPID. Guilherme Cestari, Orlando de Castro e Silva, Sergio Zucoloto, Cacilda Silva Souza, José Carlos Berto, Alexandre Azoubel, Celso Passeri, V.S. Bonilha, M. Silva, Afonso Javaroni, Maria Cristina Chavantes, Janice Perussi - membros do nosso grupo que merece agradecimentos.

References

- [1] Allison RR, Mota HC, Sibata CH. Clinical PD/PDT in North America: an historical review. *Photodiagn Photodyn Ther* 2004;1(4):263—77.
- [2] Allison RR, Downie GH, Cuenca R, et al. Photosensitizers in clinical PDT. *Photodiagn Photodyn Ther* 2004;1(1):27—42.
- [3] Sibata CH, Colussi VC, Oleinick NL, et al. Photodynamic therapy: a new concept in medical treatment. *Braz J Med Biol Res* 2000;33(8):869—80.
- [4] Mang T. Lasers and light sources for PDT: past, present and future. *Photodiagn Photodyn Ther* 2004;1(1):43—8.
- [5] Kurachi C, Melo CA, Bagnato VS, et al. Implantação clínica da terapia fotodinâmica no Brasil: Breve histórico e resultados alcançados. *Rev Soc Bras Cancerol* 2002;5:33—41.
- [6] Ferreira J, Kurachi C, Melo CA, et al. Necrosis characteristics of photodynamics therapy in normal rat liver. *Laser Phys* 2004;2:209.
- [7] Melo CA, Kurachi C, Grecco C, et al. Pharmacokinetics of Photogem using fluorescence monitoring in Wistar rats. *J Photochem Photobiol B* 2004;73(3):183—8.
- [8] Carvalho VCM, Melo CAS, Bagnato VS, et al. Comparison of the effects of cationic and anionic porphyrins in tumor cells under illumination of argon ion laser. *Laser Phys* 2002;12:1314.
- [9] Biel MA. Photodynamic therapy of head and neck cancers. *Semin Surg Oncol* 1995;11(5):355—9.
- [10] Waldow SM, Lobraico RV, Kohler IK, et al. Photodynamic therapy for treatment of malignant cutaneous lesions. *Lasers Surg Med* 1987;7(6):451—6.
- [11] Allison RR, Sibata C, Mang TS, et al. Photodynamic therapy for chest wall recurrence from breast cancer. *Photodiagn Photodyn Ther* 2004;1(2):157—71.