

A terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico como modalidade de tratamento para neoplasias cutâneas não-melanoma*

*Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy as a treatment modality for nonmelanoma skin cancer**

Lília Bernardini Antunes de Felício¹ Juliana Ferreira² Maria Vitória Badra Bentley³
Vanderlei Salvador Bagnato⁴ Cláudio Antonio Tedesco⁵ Cacilda da Silva Souza⁶

Resumo: FUNDAMENTOS - A terapia fotodinâmica baseia-se na associação de fonte de luz e fotossensibilizador para destruir seletivamente as células.

OBJETIVO - Avaliar os efeitos imediatos e tardios, a resposta clínica e os resultados estéticos da terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico em neoplasias cutâneas não-melanoma.

MÉTODOS - Trinta e quatro lesões, sendo 19 disceratoses de Bowen e 15 carcinomas basocelulares, foram submetidas à aplicação tópica e oclusiva do ácido 5-aminolevulínico a 20%, por seis horas, e posteriormente a sessão única de laser de diodo (630nm).

RESULTADOS - Foram registrados: sensação de queimação durante as sessões; eritema, edema e erosões, nas primeiras 72 horas; cicatrização em média de quatro semanas; resultados estéticos variáveis de excelentes a bons. Aos três meses, a resposta clínica foi de 91,2%, sendo reduzida, aos 18 meses, para 73,3%, de modo similar tanto para disceratose de Bowen (72,2%) quanto para carcinoma basocelular (75%). Foi evidenciada relação de tendência linear entre a redução da frequência da resposta clínica e o aumento da dimensão das neoplasias cutâneas não-melanoma ($p < 0,001$).

CONCLUSÃO - A terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico tópico mostrou destacadas vantagens: minimamente invasiva no tratamento de lesões múltiplas em sessão única ou em sítios de pobre cicatrização com superioridade dos resultados estéticos. O tipo/sub-tipo (clínico e histopatológico), a dimensão e o adequado seguimento devem ser considerados para a sua indicação no tratamento de neoplasias cutâneas não-melanoma.

Palavras-chave: Ácido aminolevulínico; Espectrometria de fluorescência; Fotoquimioterapia; Neoplasias cutâneas

Abstract: BACKGROUND - Photodynamic therapy is based on the association of a light source and photosensitizer in order to selectively destroy cells.

OBJECTIVE - To evaluate the short and long-term effects, clinical response, and cosmetic outcome of the photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for non-melanoma skin cancer.

METHODS - Thirty-four non-melanoma skin cancer - 19 Bowen's diseases and 15 basal cell carcinomas, were submitted to a single 6-hour topical and occlusive application of 20% 5-aminolevulinic acid, and were later exposed to 630 nm diode laser single session.

RESULTS - Burning sensation during the session; erythema, edema and erosions in the first 72 hours; healing process after 4 weeks on average and excellent or good cosmetic results were observed. After 3 months, tumor-free rate was 91.2% whereas at 18 months, 73.3%, similarly in Bowen's disease (72.2%) and basal cell carcinoma (75%). It was noticed a linear relation between the reduction in complete clinical response frequency and the increase in tumor dimension ($p < 0.001$).

CONCLUSION - The 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy showed significant advantages such as minimally invasive for the treatment of multiple lesions in only one session or lesions in poor healing sites with superior esthetical outcome. The clinical and histopathological type/sub-type, the dimension and an appropriate follow-up must be considered to indicate topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer.

Keywords: Aminolevulinic acid; Spectrometry; Fluorescence; Photochemotherapy; Skin neoplasms

Recebido em 15.06.2007.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 09.05.2008.

* Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia Oncológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP) e Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCL-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: / Financial funding: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – Fapesp

¹ Pós-graduanda do Departamento de Clínica Médica e médica assistente da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

² Pós-graduanda do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo – São Carlos (SP), Brasil.

³ Professora-associada da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁴ Professor titular do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo – São Carlos (SP), Brasil.

⁵ Professor-associado da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁶ Professora doutora da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

A terapia fotodinâmica (TFD) consiste em modalidade terapêutica que envolve a ativação de substâncias fotossensíveis, fonte de luz e a geração de espécies citotóxicas de oxigênio e de radicais livres para promover a destruição seletiva dos tecidos-alvo. A reação fotodinâmica exemplifica os efeitos não térmicos decorrentes da interação entre luz visível não ionizante de apropriado comprimento de onda e agente fotossensibilizador, tópico ou sistêmico, com potencial terapêutico para eliminar células tumorais. Na destruição do tumor, mediada por espécies citotóxicas de oxigênio e de radicais livres, estão envolvidos mecanismos diretos, apoptose e/ou necrose, e indiretos, resposta imune e inflamatória.^{1,3}

Kennedy *et al*⁴ introduziram método alternativo com o uso do ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) tópico, o que permitiu a restrição da fototoxicidade ao local de aplicação, diferentemente dos derivados porfirínicos sistêmicos, que causam generalizada e transitória fotossensibilidade durante, no mínimo, quatro semanas. Como precursor metabólico de porfirinas endógenas, na via de biossíntese do heme, a absorção do 5-ALA induz a produção e o acúmulo da protoporfirina IX (Pp IX), que é substância fluorescente e eficaz como fotossensibilizador.^{4,5}

A literatura tem registrado elevadas taxas de resposta clínica com TFD-ALA, mas são variáveis no tratamento de carcinomas basocelulares superficiais e contrastantes nos nodulares.^{6,9} A variabilidade dos índices da resposta clínica, possivelmente, reside nas diferenças metodológicas quanto a protocolos, formulações, número de sessões, fontes e doses de luz, e tempo de seguimento. Apesar dessas dificuldades, discussões críticas à luz das atuais evidências são necessárias, de modo a situar benefícios, limitações e parâmetros para a escolha do método como opção terapêutica para neoplasias cutâneas não-melanoma (NCNM) na prática dermatológica.

Tendo em vista essas considerações, no presente estudo, aberto e prospectivo, foram analisados: a emissão da fluorescência da protoporfirina IX por espectrofluorimetria, os efeitos imediatos e tardios, os resultados cosméticos e a relação entre diferentes variáveis e a resposta clínica à TFD com ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) tópico como modalidade de tratamento dos diferentes tipos de NCNM.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram incluídos no estudo 20 pacientes com NCNM apresentando dificuldades, impossibilidade, alto risco ou recusa do procedimento cirúrgico, orientados e concordantes com o protocolo do estudo aprovado pelo Comitê de Ética da instituição. Foram critérios de exclusão: presença clínica e/ou histopatológica

da infiltração tumoral em outros planos e tecidos; doença metastática loco-regional e a distância; doenças com fotossensibilização; gestação e amamentação.

O 5-ALA (Alasens[®], Moscou, Rússia) foi preparado na concentração 20%, em emulsão óleo-água não iônica, a 0,5% de dimetilsulfóxido (DMSO) e 3% de ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). Uma camada espessa da formulação foi aplicada ultrapassando os limites visíveis do tumor e sob curativo oclusivo com camadas subsequentes de filme plástico, papel aluminizado e gaze foi mantida por seis horas. Trinta minutos antes da exposição à fonte de luz, foi avaliada a produção de PpIX por meio de espectrofluorimetria com o Fluorolog-3 (Yvon-Jobert, França). As medidas da fluorescência foram obtidas da área do tumor e da pele normal distando cerca de 10 a 15cm do tumor. A quantificação da intensidade da fluorescência da PpIX foi expressa em *counts* por segundo (cps) e em números exponenciais. Com auxílio do programa de computador Igor Pro 3.1, foram registrados e calculados os valores das áreas gráficas correspondentes à intensidade de fluorescência da PpIX dos locais avaliados.

Foi empregado o *laser* de diodo de 630nm (CeramOptec, Alemanha), em doses variando entre 100 e 300J/cm², e potência entre 0,5 e 1,9W. Foi prevista sessão única de exposição ao laser de diodo, que abrangeu toda a área da lesão, incluída a margem de segurança entre 0,5 e 1cm, delimitada e dividida em campos de um a 4cm de diâmetro.

A resposta clínica (RC) foi definida nos seguintes padrões: resposta clínica completa (RCC): total desaparecimento e ausência de qualquer evidência clínica do tumor; resposta clínica parcial (RCP): qualquer sinal da presença de infiltração, eritema, descamação, pápulas ou nódulos; resposta clínica ausente (RCA): como lesão pouco alterada ou totalmente inalterada. O seguimento clínico foi realizado nos intervalos de 4-6, 7-12 e 13-18 meses. Quando da observação de RCA, RCP ou recorrência, foram indicadas outras terapêuticas, como a cirurgia e a criocirurgia, e, em alguns casos, a repetição da sessão de TFD; a participação no estudo, no entanto, foi encerrada.

O resultado estético foi classificado como: excelente, quando da ausência de qualquer sinal/cicatriz da lesão ou do tratamento; bom, quando da percepção de discreta atrofia e/ou alteração da pigmentação; regular, quando da percepção de moderada fibrose, atrofia ou alteração da pigmentação; péssimo, quando da presença de intensa fibrose, atrofia ou alteração da pigmentação.

Foi considerada a medida do maior diâmetro da lesão para adoção convencional de quatro intervalos de dimensões: tumores ≤1cm; entre 1,1 e 2cm; entre

2,1 e 4cm; e > 4cm, para as lesões primárias e recorrentes de NCMN, que foram registradas segundo locais de ocorrência das lesões, no segmento cefálico, no tronco ou nos membros (Tabela 1).

Posteriormente, as variáveis tipo, disceratose de Bowen (DB) ou carcinoma basocelular (CBC); dimensão; presença ou não de tratamento prévio da NCMN e subtipo clínico e histopatológico do CBC foram relacionadas ao padrão de RC por meio do teste do χ^2 para tendências, adotando-se o nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

Vinte pacientes, nove do sexo masculino (45%) e 11 do feminino (55%), com idade mínima de 40 anos e máxima de 78 anos, média de $62,5 \pm 10,7$ anos, com 34 lesões de NCMN, incluindo DB (19/34) e CBC (15/34), foram submetidos ao tratamento proposto com TFD-ALA. Doze pacientes (60%) apresentavam lesões únicas, e oito (40%) eram portadores de lesões múltiplas, média de $1,7 \pm 1$ lesão por paciente. A amostra de 15 lesões de CBC consistiu dos seguintes padrões clínicos: nodulares (53,3%; 8/15), superficiais (40%; 6/15) e superficial-esclerodermiforme (6,7%; 1/15) (Tabela 2). Dez lesões de CBC (10/15; 66,6%) apresentaram padrão único na histopatologia, sólido ou superficial multifocal; e cinco lesões (5/15; 33,3%) apresentaram padrão misto, sendo sólido e multifocal superficial (quatro) ou superficial e esclerodermiforme (uma).

O registro da espectrofluorimetria da PpIX da área do tumor com 5-ALA, comparado à pele normal sem 5-ALA, é exemplificado no gráfico 1. Os valores de intensidade de fluorescência registrados nas áreas tratadas com 5-ALA oscilaram entre $1,04 \times 10^7$ a $1,36 \times 10^9$, média de $3,49 \times 10^8 \pm 3,12 \times 10^8 \text{ counts.s}^{-1}.\text{nm}$. Não foram observadas diferenças. Não foram observadas diferenças entre os valores de intensidade de emissão fluorescência entre os distintos tipos e subtipos de NCMN.

No período médio de seis horas de oclusão do curativo com 5-ALA não houve registro de irritação, ou reação de fotossensibilização local ou sistêmica. Durante a exposição à fonte de luz, todos os pacientes relataram queixas de “sensação de queimação”, de intensidade leve a moderada, sendo que em três pacientes foi necessária a anestesia intracutânea (15%; 3/20). No decorrer da exposição à luz, visualizou-se, no local da aplicação, a formação de edema e eritema, progressivos e evidentes ao término da sessão.

No período imediato, o uso dos analgésicos foi incomum. Nas primeiras 24 a 72 horas foram registrados eritema e edema, discretos a moderados, e, menos frequentemente, a formação de vesículas, erosões e exsudato, restritos às áreas tratadas. Em uma semana, havia eritema, crostas e erosões, e, ao final da quarta, os sítios de aplicação exibiam sinais de cicatrização, reepitelização e eritema tênue. Não foram registradas queixas de dificuldades com os cuidados da ferida e infecção local secundária.

TABELA 1: Características das NCMN submetidas à TFD-ALA tópico

Características	Número de lesões	%
Tipo do tumor		
Carcinoma basocelular	15	44,1
Doença de Bowen	19	55,9
Status do tumor		
Primário	28	82,4
Recorrente	6	17,6
Localização		
Cefálica	18	52,9
Membros	12	35,3
Tronco	4	11,8
Dimensão (cm)		
≤ 1	16	47,1
1,1 - 2	10	29,4
2,1 - 4	5	14,7
> 4	3	8,8
Total	34	100

NCNM: neoplasia cutânea não-melanoma; TFD: terapia fotodinâmica;
ALA: ácido 5-aminolevulínico

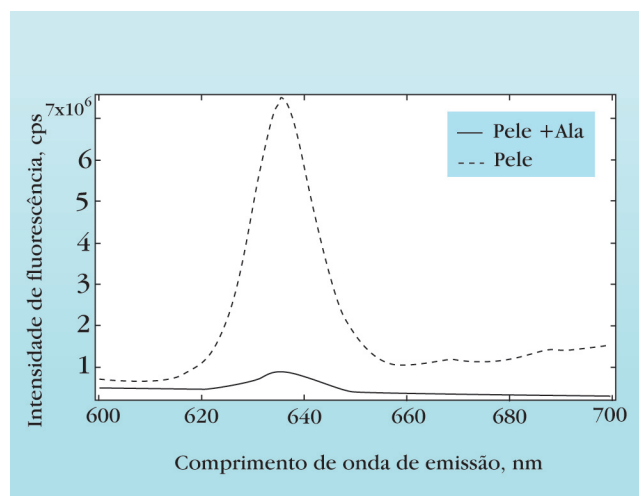


GRÁFICO 1: Curva da intensidade de emissão de fluorescência da PpIX na disceratose de Bowen

A hipocromia e a atrofia residuais eram discretas e involuíram, total ou parcialmente, ao longo do seguimento. A formação ou acentuação de fibrose foi coincidente à área de cirurgia prévia (5/34; 14,7%), e a persistência foi critério para realização de biópsia e diferenciação com infiltração tumoral. Os resultados estéticos decorrentes da TFD foram considerados de excelentes a bons (Figuras 1 e 2) para a totalidade dos casos, na avaliação da equipe e dos pacientes.

Na amostra total das NCNM, aos três meses de seguimento, a frequência de áreas tratadas sem evidências clínicas da neoplasia foi de 91,2% (31/34), e, aos 18 meses, os valores foram reduzidos para 73,3% (22/30), com a exclusão do seguimento interrompido de quatro lesões (CBC, 3/15; DB, 1/19).

Houve resposta clínica em todas as lesões tratadas. As taxas de respostas clínicas, RCC e RCP, e recorrências distribuídas segundo tipo clínico podem ser observadas detalhadamente na tabela 2. Em comparação, o tratamento dos CBC e DB com TFD-ALA resultou em frequências de áreas tratadas livres da neoplasia de 93,3% (14/15) e 89,5% (17/19) no terceiro mês, e de 75% (9/12) e 72,2% (13/18) no 18º mês, respectivamente. A RCP ocorreu em 6,7% (1/15) dos CBC, correspondente à lesão com componente esclerodermiforme, e em 10,5% (2/19) das DB. Ao final do período de seguimento de 18 meses, as frequências de recorrências foram semelhantes entre os CBC (16,7%; 2/12), as DB (16,7%; 3/18) e na amostra total 16,7% (5/30) (Tabela 2).

Como observado na tabela 3, as taxas de RCC aos 18 meses de 93,3% (14/15) em lesões NCNM inferiores a 1cm e a ausência de RCC em superiores a 4cm evidenciaram tendência linear decrescente da resposta clínica relacionada ao aumento da dimensão, pelo teste do χ^2 para tendências ($\chi^2 = 11,32$; $p < 0,001$).

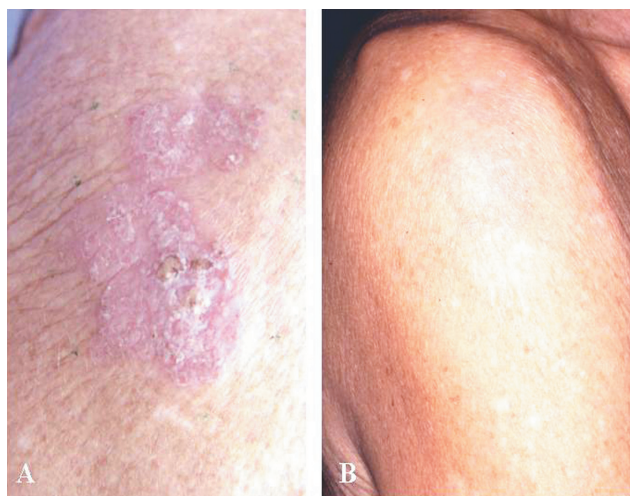


FIGURA 1: Disceratose de Bowen na região deltóide direita (A) em paciente do sexo masculino, 54 anos; 30 dias após a TFD-ALA 20% e laser diodo 630nm (B)

DISCUSSÃO

A expressiva incidência na população mundial e a morbidade decorrente das NCNM justificam as investigações voltadas para novas proposições terapêuticas. Para escolha do tratamento é racional considerar: tipo e subtipo clínico e histopatológico, dimensão, número, localização e condição de lesão primária ou recorrente da NCNM; idade e estado geral de saúde do paciente; período e circunstâncias para a cicatrização; e os resultados estéticos do tratamento proposto. A excisão cirúrgica é a primeira linha de modalidade na terapêutica oncológica; entretanto, alternativas podem ser adotadas para o tratamento das NCNM.¹⁰ Distintos procedimentos terapêuticos são seguidos por variáveis taxas de resposta clínica e de recorrência, diferentes graus de cicatriz e fibrose com defeitos teciduais, disfunção e até mutilação. Os avanços obtidos nas últimas duas décadas permitem considerar a TFD atraente alternativa de tratamento

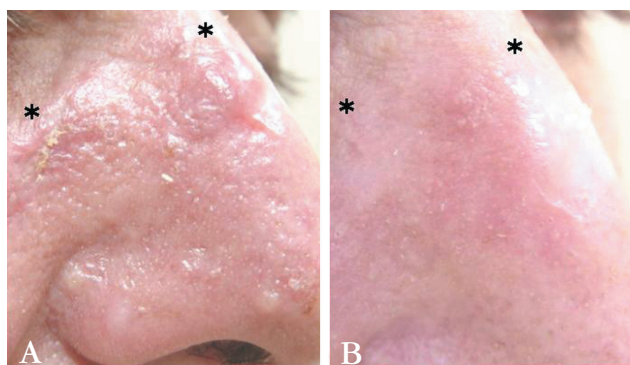


FIGURA 2: Carcinoma basocelular nodular mal delimitado na parede nasal direita, inferior (*) e superior (*) (A) em paciente do sexo masculino, de 69 anos; 30 dias após a TFD-ALA 20% e laser diodo 630nm (B)

TABELA 2: Distribuição da resposta clínica das NCMN à TFD-ALA tópico, segundo tipo clínico do tumor, no período de seguimento de três e 18 meses

Tipo de tumor (N)	Resposta clínica completa		Recorrência		Resposta parcial	
	% (n-tumores/n-tumores tratados)					
	3 meses		18 meses*			
CBC (15)	93,3	(14/15)	75	(9/12)	16,6	(2/12)
CBCn 8	100	8/8	100	5/5	6,7	(1/15)
CBCs 6	100	6/6	66,7	4/6	33,3	2/6
CBCse 1			6,7	1/15		
DB 19	89,5	17/19	72,2	13/18	16,6	3/18
Total 34	91,2	31/34	73,3	22/30	16,6	5/30
					8,8	3/34

NCNM: neoplasia cutânea não-melanoma; TFD: terapia fotodinâmica; ALA: ácido 5-aminolevulínico; DB: disceratose de Bowen; CBCn: carcinoma basocelular nodular; CBCs: carcinoma basocelular superficial; CBCse: carcinoma basocelular superficial-esclerodermiforme; *Foram excluídas as interrupções do seguimento (3CBC; 1DB).

para NCMN, e recentes publicações têm providenciado consistentes evidências acerca da eficácia da TFD tópica em DB e CBC superficiais.^{6,9,11-13} Em adição, os resultados clínicos parecem estabelecer relações com algumas das características da NCMN, as quais podem ser auxiliares para a escolha cautelosa da TFD como método de tratamento.

O 5-ALA tópico reúne propriedades terapêuticas desejáveis, que permitem restringir seus efeitos fototóxicos ao local da aplicação.^{4,6,11} A detecção dos picos de emissão de fluorescência da PpIX em 635nm é indicativa da absorção e metabolismo do 5-ALA pela pele e concordante com a literatura.^{14,15} Na prática clínica, em substituição a essa técnica, uma opção acessível da avaliação da emissão de fluorescência da PpIX

tem sido o uso da lâmpada de Wood, com fonte luz no espectro ultravioleta (340-400nm, pico em 365nm). Entretanto, na profundidade do tumor, pouca ou nenhuma fluorescência pode ser detectada com aplicação do ALA tópico no CBC nodular,^{15,16} e ambos os métodos falham ao analisar.

A maior lipofilicidade do derivado éster do ALA, o metil-aminolevulinato (MAL), parece ter proporcionado aumento da capacidade de penetração em tecidos comparado ao ALA tópico. Estudos clínicos têm indicado segurança e efetividade da droga para tratamento de alguns tipos de NCMN,^{7,13,17,18} e a adoção de parâmetros mais uniformes, como o uso de fonte de luz e droga comerciais padronizadas, poderá ser de grande auxílio na reprodutibilidade e implementação do método.

TABELA 3: Distribuição da resposta clínica das NCMN à TFD-ALA tópico aos 18 meses de seguimento, segundo tipo clínico, dimensão e *status* do tumor

Dimensão (cm)	Resposta clínica completa % (n-tumores/n-tumores tratados)*			
	NCNM	CBCn	CBCs	DB
≤ 1	93,3 (14/15)	100 (5/5)	75 (3/4)	100 (6/6)
1,1 - 2	85,7 (6/7)	50 (1/2)	100 (5/5)	
2,1 - 4	40 (2/5)		40 (2/5)	
> 4	0 (0/3)		0 (0/2)	
Status				
Primário	79,2 (19/24)	100 (4/4)	100 (2/2)	72,2 (13/18)
Recorrente	50 (3/6)	100 (1/1)	50 (2/4)	
Total	73,3 (22/30)	100 (5/5)	66,7 (4/6)	72,2 (13/18)

NCNM: neoplasia cutânea não-melanoma; TFD: terapia fotodinâmica; ALA: ácido 5-aminolevulínico; DB: disceratose de Bowen; CBCn: carcinoma basocelular nodular; CBCs: carcinoma basocelular superficial; CBCe: carcinoma basocelular esclerodermiforme. * Foram excluídas as interrupções do seguimento.

A sensação de queimação durante a exposição à fonte de luz, relatada por todos os pacientes deste estudo, tem sido mais o mais relevante e frequente efeito colateral do método TFD-ALA. A dor é de variável intensidade, e relatada como sensação de queimação discreta ou moderada, mas, algumas vezes, como intensa sensação dolorosa durante a exposição à luz.¹⁹ Em decorrência disso, o emprego do anestésico tópico^{19,20} ou intradérmico^{11,21} tornou-se mais usual nas sessões de TFD-ALA, o que evita a interrupção ou suspensão da sessão.

O período de seguimento de 18 meses do presente estudo permitiu observar queda na taxa de RC das NCNM tratadas com TFD-ALA, de 91,2% para 73,3%, e taxas semelhantes entre DB (72,2%) e CBC (75%). Entretanto, há concordância na literatura de que a estratificação dos subtipos histopatológicos de CBC evidencia diferenças na RC, indicando que são superiores, entre 79-100%, em CBC superficiais, e podem atingir valores inferiores a 50% em CBC nodulares submetidos ao tratamento TFD-ALA.⁶

Segundo a revisão de Peng et al., no total de 826 lesões de CBC superficiais tratadas, as taxas médias ponderadas de RCC, RCP e RCA foram de 87%, 5% e 8%, respectivamente, enquanto entre 208 lesões nodulares de CBC, essas taxas correspondentes foram de 53%, 35% e 12%, respectivamente.⁶ Concordante com esses resultados, no Brasil Torezan observou resposta completa em 92,3% e 60% de CBC superficiais e nodulares, respectivamente, tratados com uma a três sessões de TFD-ALA com luz não coerente, no seguimento de três semanas a oito meses.²² No entanto, Bakos et al.²³ obtiveram cura em apenas 33,3% de CBC superficiais tratados com o uso de luz halógena não coerente. No presente estudo, a escolha do protocolo de sessão única contava com a expectativa do uso de doses superiores e equipamento laser de diodo, potencialmente favoráveis ao sucesso terapêutico, o que não correspondeu em melhoria dos resultados clínicos.

O conhecimento prévio da RC inferior em CBC nodulares e a concordância com indicação cautelosa da TFD-ALA para esse subtipo podem ter implicado a inclusão e seleção restritas desse subtipo. Todos os CBC nodulares mediam até 1cm em seu maior diâmetro, o que poderia justificar o encontro de taxa de RCC superior em CBC nodulares comparada à dos CBC superficiais. Ainda que resposta clínica seja mais favorável em CBC superficiais submetidos à TFD-ALA, os autores consideram o seguimento adequado medida cautelosa para todas as NCNM tratadas, incluído esse subtipo de CBC.

A menor responsividade dos CBC nodulares à TDF-ALA possivelmente decorre da espessura da lesão que constitui barreira para a penetração do 5-ALA e

influi na distribuição não homogênea do fotossensibilizador ou, ainda, na penetração insuficiente do fotossensibilizador e luz combinados.^{6,11,24,25} Morton et al. estabeleceram relação da redução da RC com o aumento da espessura da lesão de CBC. Lesões com mais de 2mm de espessura, medida entre a camada granulosa e a célula tumoral mais profunda na derme, apresentaram ausência de RCC, e em CBC nodulares com espessura <1mm, a taxa de RCC foi de 100%.²⁶ Embora a estimativa da espessura e/ou profundidade do tumor sejam parâmetros valiosos, a mensuração do diâmetro é relevante e adicional para a proposta terapêutica. Os resultados aqui apresentados são indicativos da possibilidade de sucesso no tratamento de CBC nodulares $\leq$ 1cm de diâmetro com emprego de sessão única de TFD-ALA, como opção para pacientes com dificuldades, impossibilidade, alto risco ou recusa do procedimento cirúrgico. A possibilidade de repetição das sessões pode elevar as taxas de resposta clínica e constitui a atual tendência da maioria os protocolos e uma das vantagens acrescidas ao método TFD.¹¹ Entretanto, o procedimento cirúrgico deve ser considerado para os tumores não responsivos às repetidas sessões.¹³

Ainda, o uso de promotores de absorção, tratamento fracionado ou curetagem prévia pode melhorar os resultados clínicos do tratamento tópico com ALA-TFD.^{6,11} A adição do DMSO e EDTA, como promotores de absorção cutânea, à formulação promoveria maior absorção do ALA, pois essa associação não influenciou no aumento das taxas de RC nos casos de CBC superficiais, mas elevou significativamente as taxas de RC das lesões nodulares.^{6,11} Com o procedimento de curetagem prévia e aplicação tópica de dimetilsulfóxido, Soler et al. atingiram taxa de cura de 95% nos 119 CBC nodulares tratados com TFD-ALA.²⁷ Curetagem prévia três semanas antes da TFD-ALA realizada por Thissen et al. resultou em 92% de resposta clínica e histológica em 24 CBC nodulares tratados.²⁸

A taxa de RCC em DB (72,2%) foi inferior àquelas registradas na literatura, entre 89% e 100%. As falhas de tratamento e as recorrências da DB podem ser resultantes da extensão em profundidade da DB, particularmente nos folículos (típico aspecto histológico), pela presença de focos não reconhecíveis de invasão tumoral (recorrência não marginal) ou ainda de margens não delimitadas (recorrência marginal).²⁹

Aos 18 meses de seguimento, o encontro de RCC (93,3%) em lesões inferiores a 1cm e ausente naquelas superiores a 4cm (Tabela 3) sugere que, além do tipo de NCNM e do subtipo clínico e histopatológico de CBC, a dimensão possa ser parâmetro auxiliar para a eleição da TFD-ALA para tratamento da NCNM na rotina dermatológica. Contanto que haja

seguimento estreito, em alguns casos a RCP com a TFD-ALA pode constituir ação adjuvante, visto que a redução da lesão facilita ou possibilita outros procedimentos terapêuticos. Nesse contexto, a destruição seletiva proporcionada pela TFD-ALA, além de permitir reaplicações, não dificulta a posterior execução da cirurgia ou de outro procedimento terapêutico. Em adição, TFD tópica pode ainda oferecer vantagens sobre outras modalidades para tratamento de lesões em sítios de pobre cicatrização.^{11,13,30}

Há unânime concordância na literatura quanto à superioridade dos resultados estéticos da TFD tópica.^{6,9,11-13} Na maioria dos casos dos autores, as alterações residuais mínimas foram muitas vezes imperceptíveis à avaliação clínica. A ocorrência de fibrose esteve relacionada ao tratamento cirúrgico prévio, o que dificultou a avaliação da resposta clínica e frequentemente exigiu a realização de biópsia para investigação da persistência/recorrência do tumor. Os resultados estéticos superiores possivelmente decorrem da elegância e baixa invasibilidade proporcionada pelo método TFD-ALA tópico, no qual os mecanismos da ação fotodinâmica permitem seletividade de tecidos-alvo e preservação de tecidos saudáveis.

CONCLUSÕES

A TFD com emprego de tópico de 5-ALA contemplou expectativas como modalidade terapêutica para NCNM, mostrando destacadas vantagens: minimamente invasiva e alternativa em pacientes com dificuldades, impossibilidade, alto risco ou recusa do procedimento cirúrgico; possibilidade de tratamento ambulatorial, de lesões múltiplas em sessão única ou em sítios de pobre cicatrização, de reaplicações ou do emprego posterior de outros procedimentos terapêuticos, e notadamente a superioridade dos resultados estéticos. Entretanto, os autores consideram algumas restrições: o período de oclusão; a dor como sensação de queimação e a recorrência crescente em período prolongado de observação com sessão única de TFD-ALA, que poderia ser reduzida com a repetição das sessões, mas que ainda admite reforçar a recomendação de seguimento adequado. Ainda que técnicas acessíveis não permitam a mensuração da emissão de fluorescência na profundidade do tumor, o tipo/subtipo clínico e histológico e a dimensão devem ser considerados na indicação da TFD-ALA como tratamento para as NCNM. □

REFERÊNCIAS

1. Daniell MD, Hill JS. A history of photodynamic therapy. *Aust N Z J Surg.* 1991;61:340-8.
2. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, Weishaupt KR, Boyle D, Mittleman A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer Res.* 1978;38:2628-35.
3. Dougherty TJ, Gomer CG, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:889-905.
4. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrins IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B.* 1990;6:143-8.
5. Kennedy JC, Pottier RH. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B.* 1992;14:275-92.
6. Peng Q, Warloe T, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Giercksky KE, et al. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges. *Cancer.* 1997;79:2282-308.
7. Szeimies RM, Morton CA, Sidoroff A, Braathen LR. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *Acta Derm Venereol.* 2005;85:483-90.
8. Brown SB, Brown EA, Walker I. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *Lancet Oncol.* 2004;5:497-508.
9. Taub AF. Photodynamic therapy in dermatology: history and horizons. *J Drugs Dermatol.* 2004;3:S8-25.
10. Olbricht SM. Treatment of malignant cutaneous tumors. *Clin Plast Surg.* 1993;20:167-80.
11. Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol.* 2002;146:552-67.
12. Marmur ES, Schmults CD, Goldberg DJ. A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg.* 2004;30:264-71.
13. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguin N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, et al. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:125-43.
14. Ackermann G, Abels C, Baumler W, Langer S, Landthaler M, Lang EW, et al. Simulations on the selectivity of 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence in vivo. *J Photochem Photobiol B.* 1998;47:121-8.
15. Martin A, Tope WD, Grevelink JM, Starr JC, Fewkes JL, Flotte TJ, et al. Lack of selectivity of protoporphyrin IX fluorescence for basal cell carcinoma after topical application of 5-aminolevulinic acid: implications for photodynamic treatment. *Arch Dermatol Res.* 1995;287:665-74.
16. Peng Q, Warloe T, Moan J, Heyerdahl H, Steen HB, Nesland JM, et al. Distribution of 5-aminolevulinic acid-

- induced porphyrins in noduloulcerative basal cell carcinoma. Photochem Photobiol. 1995;62:906-13.
17. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinic-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. Br J Dermatol. 2001;145:467-71.
18. Rhodes LE, de Rie M, Enstrom Y, Groves R, Morken T, Goulden V, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. Arch Dermatol. 2004;140:17-23.
19. Grapengiesser S, Ericson M, Gudmundsson F, Larko O, Rosen A, Wennberg AM. Pain caused by photodynamic therapy of skin cancer. Clin Exp Dermatol. 2002;27:493-7.
20. Haller JC, Cairnduff F, Slack G, Schofield J, Whitehurst C, Tunstall R, et al. Routine double treatments of superficial basal cell carcinomas using aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy. Br J Dermatol. 2000;143:1270-5.
21. Varma S, Wilson H, Kurwa HA, Gambles B, Charman C, Pearse AD, et al. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. Br J Dermatol. 2001;144:567-74.
22. Torezan LAR. Avaliação da eficácia da terapia fotodinâmica com ácido 5-delta aminolevulínico (ALA) tópico no carcinoma basocelular [Dissertação]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2000.
23. Bakos RM, Bakos L, Ferlin E, Cestari T, Orlandini T, Rezende R, et al. Terapêutica fotodinâmica com ácido delta-aminolevulínico em neoplasias queratinocíticas superficiais. An Bras Dermatol. 2003;78:197-207.
24. Calzavara-Pinton PG. Repetitive photodynamic therapy with topical delta-aminolaevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial non-melanoma skin tumours. J Photochem Photobiol B. 1995;29:53-7.
25. Wolf P, Rieger E, Kerl H. Topical photodynamic therapy with endogenous porphyrins after application of 5-aminolaevulinic acid: An alternative treatment modality for solar keratoses, superficial squamous cell carcinomas, and basal cell carcinomas? J Am Acad Dermatol. 1993;28:17-21.
26. Morton CA, MacKie RM, Whitehurst C, Moore JV, McColl JH. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: effect of tumor thickness and duration of photosensitizer application on response. Arch Dermatol. 1998;134:248-9.
27. Soler AM, Warloe T, Tausjo J, Berner A. Photodynamic therapy by topical aminolevulinic acid, dimethylsulphoxide and curettage in nodular basal cell carcinoma: a one-year follow-up study. Acta Derm Venereol. 1999;79:204-6.
28. Thissen MR, Schroeter CA, Neumann HA. Photodynamic therapy with delta-aminolaevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. Br J Dermatol. 2000;142:338-9.
29. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowen's disease. British Association of Dermatologists. Br J Dermatol. 1999;141:633-41.
30. Souza CS, Felício LBA, Bentley MV, Tedesco AC, Ferreira J, Karachi C, et al. Topical photodynamic therapy for Bowen's disease of the digit in epidermolysis bullosa. Br J Dermatol. 2005;153:672-4.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Cacilda da Silva Souza
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Av: Bandeirantes, 3900, Monte Alegre
14048 900 - Ribeirão Preto - SP
Tel./Fax: (16) 36022716 / 36330236
e-mail: cssouza@fmrp.usp.br

Como citar este artigo / *How to cite this article*: Felício LBA, Ferreira J, Bentley MVB, Bagnato VS, Tedesco AC, Souza CS. A terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico como modalidade de tratamento para neoplasias cutâneas não-melanoma. An Bras Dermatol. 2008;83(4):309-16.