

TERAPÊUTICA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DO CARCINOMA BASOCELULAR – EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL DE BRAGA

Cristina Resende¹, C. Araújo¹, R. Santos¹, C. Macedo², C. Brito³

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Hospital de Braga, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Hospital de Braga, Portugal

³Chefe de Serviço, Diretora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Head of Department of Dermatology and Venereology, Hospital de Braga, Portugal

RESUMO – Introdução: A terapêutica fotodinâmica é uma técnica que se baseia na aplicação tópica de um agente fotossensibilizante, que após exposição a fonte de luz gera radicais livres, que lesam selectivamente as células pré-neoplásicas e neoplásicas. Está aprovada para o tratamento de queratoses actínicas, doença de Bowen e carcinomas basocelulares. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo para avaliar os resultados obtidos no tratamento do carcinoma basocelular com terapêutica fotodinâmica no Serviço de Dermatologia do Hospital de Braga num período de 10 anos (2003-2013), nomeadamente o resultado cosmético, a satisfação dos doentes, os efeitos secundários e recidivas. **Resultados:** Incluiu-se um total de 161 doentes. No sexo feminino, a idade mediana dos doentes foi de 69 anos e no sexo masculino a idade mediana foi de 68 anos. Relativamente ao sexo, 85 (52,8%) dos doentes eram do sexo feminino e 76 (47,2%) do sexo masculino. No sexo feminino observou-se um predomínio de carcinomas basocelulares na face (n=97; 50,8%), enquanto no sexo masculino observou-se um predomínio no tronco (n=67; 41,1%), sendo que esta diferença foi estatisticamente significativa. A área mediana dos carcinomas basocelulares tratados foi de 20 mm². Todos os doentes referiram uma dor ligeira no momento da irradiação. A recidiva das lesões tratadas foi de 0,5%. **Discussão:** A terapêutica fotodinâmica teve resultados cosméticos excelentes, baixa percentagem de recidiva, poucos efeitos secundários e alta satisfação dos doentes. Contudo, a cirurgia clássica continua a ter um papel fundamental, nomeadamente nos carcinomas basocelulares nodulares e esclerodermiformes, que são contra-indicação à realização da terapêutica fotodinâmica.

PALAVRAS-CHAVE – Carcinoma basocelular; Fármacos fotossensibilizantes; Fotoquimioterapia; Neoplasias da pele.

PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF BASAL CELL CARCINOMA - EXPERIENCE OF BRAGA'S HOSPITAL

ABSTRACT – Introduction: Photodynamic therapy is noninvasive and is based on the topical application of a photosensitizing agent, which after exposure to light source generates free radicals that selectively injure the pre-neoplastic and neoplastic cells. It is approved for the treatment of actinic keratosis, Bowen's disease and basal cell carcinomas. **Methods:** This retrospective study evaluated the results obtained in the treatment of basal cell carcinoma with photodynamic therapy in the Department of Dermatology, Hospital de Braga, during a 10-year period (2003-2013), in particular cosmetic outcome, patient satisfaction, the relapse and side effects. **Results:** A total of 161 patients were included. In females, the median age of patients was 69 years and for males the median age was 68 years. Regarding sex, 85 (52.8%) of the patients were female and 76 (47.2%) were male. In females there was a predominance of basal cell carcinomas on the face (n = 97, 50.8%), while in males there was a predominance in the trunk (n = 67, 41.1%), and this difference was statistically significant. The median area of treated basal cell carcinomas was 20 mm². All patients reported slight pain at the time of irradiation. The recurrence of treated lesions was 0.5%. **Discussion:** Photodynamic therapy had excellent cos-

Artigo Original

metic results, low percentage of recurrence, few secondary effects and high patient satisfaction. However, the classical surgery continues to play a key role, particularly in nodular basal cell carcinoma and morpheaform basal cell carcinoma, which are contraindications to performing the photodynamic therapy.

KEY WORDS – Carcinoma, basal cell; Photochemotherapy; Photosensitizing agents; Skin neoplasms.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Recebido/Received - Dezembro/December 2014; Aceite/Accepted – Abril/April 2015

Correspondência:

Dr.^a Cristina Resende

Serviço de Dermatovenereologia

Hospital de Braga

Sete Fontes – São Victor

4710-243 Braga, Portugal

E-mail: cristinapresende@gmail.com

INTRODUÇÃO

A Terapêutica Fotodinâmica (TFD) está aprovada para o tratamento de queratoses actínicas, doença de Bowen e carcinomas basocelulares (CBC), com espessura inferior a 2 mm.¹⁻³ A sua popularidade advém do seu perfil de tolerabilidade aceitável e de apresentar muito poucos efeitos secundários.⁴⁻⁵

O objectivo do nosso estudo foi avaliar os resultados obtidos no tratamento do CBC com TFD no Serviço de Dermatologia do Hospital de Braga, que foi reconhecido em 2006 pela Euro-PDT (*Euro Society for Photodynamic Therapy*) como um Centro de Excelência de TFD.

Em Portugal, o CBC é o tumor mais frequente, com uma incidência de 70 casos/100000 habitantes, com uma distribuição equilibrada por ambos os sexos, semelhante a outros países Europeus.^{6,7} A excisão cirúrgica era o tratamento de escolha do CBC tanto no tipo superficial, como no nodular, tendo por vezes resultados cosméticos pouco satisfatórios.⁶⁻⁸ A TFD tem vantagens em relação à cirurgia clássica por causar uma destruição mínima de tecido sã em volta da lesão, devido à melhor penetração do fotossensibilizador no tecido neoplásico.¹ É a primeira escolha para o tratamento de CBC superficiais (espessura < 2 mm), principalmente

em áreas extensas ou áreas anatómicas mais estéticas, em que o risco de formação de cicatrizes hipertróficas e quelóides é maior quando se usa a cirurgia ou a crioterapia.^{1,6} Podem ser tratadas múltiplas lesões simultaneamente, sem qualquer dose cumulativa, nem do produto, nem da radiação.^{1,6}

Os efeitos laterais mais frequentes da TFD são a dor (sensação de queimadura), a formação de crosta, edema discreto e eritema. Os efeitos secundários mais raros são a formação de bolhas e a supuração/necrose.¹⁻³ Os efeitos tardios podem incluir a hipopigmentação e a hiperpigmentação, que são geralmente transitórias.^{1,3}

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo para avaliar os resultados obtidos no tratamento do CBC com TFD no Serviço de Dermatologia do Hospital de Braga num período de 10 anos (2003-2013). Avaliaram-se dados epidemiológicos: idade, sexo, localização, a dimensão das lesões, a coexistência de outras lesões tratadas, o resultado cosmético, a satisfação dos doentes, bem como os efeitos secundários e as recidivas.

Um consentimento informado foi obtido em todos os doentes antes da realização de cada sessão de TFD, explicando o procedimento e os possíveis efeitos secundários do tratamento.

Todas as lesões clínicas sugestivas de CBC superficial foram comprovadas histologicamente e foram excluídos todos os CBC nodulares. Os doentes foram submetidos a um ciclo de TFD, constituído por 2 sessões, com um intervalo de 7 dias entre as duas sessões. O protocolo usado foi: curetagem prévia das lesões sempre realizada por dermatologista experiente, aplicação de metil aminolevulinato (MAL) creme 160 mg/g sobre a lesão e ultrapassando os limites visíveis da lesão em 5-10mm, numa espessura aproximadamente de 1mm, sob oclusão, durante 3 horas. Efectuou-se a irradiação posterior com fonte de luz vermelha com comprimento de onda 630nm, na dose de 37 J/cm².

Os doentes foram avaliados 3 meses após a realização de TFD e se necessário repetiu-se um novo ciclo de tratamento.

O *follow-up* para o CBC foi realizado por um período mínimo de 5 anos, sendo bianual nos primeiros 2 anos e anual nos últimos 3 anos.

Os CBC recorrentes foram tratados com outro ciclo de TFD sempre que necessário ou com cirurgia clássica, no caso de surgir um componente nodular associado.

A análise estatística foi realizada com SPSS (versão 21).

RESULTADOS

No período compreendido entre 2003 e 2013, trataram-se 161 doentes com o diagnóstico de CBC, que corresponderam a 27,6% dos doentes tratados. Foram tratados 326 CBC, que corresponderam a 16,6% de todas as lesões tratadas.

Dos doentes tratados por CBC, no sexo feminino a idade mediana foi de 69 anos e no sexo masculino a

idade mediana foi de 68 anos.

Relativamente à distribuição por sexos, 85 doentes (52,8%) eram do sexo feminino e 76 (47,2%) do sexo masculino. No sexo feminino, observou-se um predomínio do CBC na face (n=97; 62,2%), enquanto no sexo masculino observou-se um predomínio do CBC no tronco (n=67; 39,4%). A distribuição das lesões por localização não foi independente do sexo ($\chi^2=18,9$; $p<0,01$). A Tabela 1 mostra a localização das lesões tratadas por TFD, em ambos os sexos.

A área mediana das lesões tratadas foi de 20 mm² para os CBC, mas as áreas tratadas variaram de poucos milímetros a vários centímetros.

Dos doentes tratados por TFD, 546 doentes realizaram TFD apenas por um diagnóstico; 37 doentes tinham pelo menos dois diagnósticos, sendo que a associação mais frequente foi queratoses actínicas (QA) e CBC em 37 doentes.

Durante a irradiação com a luz vermelha, os doentes referiam sensação de queimadura ou dor, de intensidade ligeira a moderada, tolerável, minimizada pela presença da enfermeira, ou através de um programa de relaxamento de musicoterapia efectuado por uma psicóloga, não tendo sido requerida anestesia em nenhum doente. No período imediato, e nas primeiras 24 a 72 horas registaram-se na maioria dos doentes eritema e edema local ligeiros. Não houve registo de infecções secundárias.

Os resultados estéticos decorrentes da TFD foram considerados excelentes na totalidade dos casos, quer pele equipa médica, quer pelos próprios doentes.

Observou-se uma recidiva dos CBC tratados por TFD de 0,5%, sendo que todas as recidivas ocorreram durante o primeiro ano de *follow-up*. Os resultados cosméticos foram excelentes, sendo em alguns casos mais notória a cicatriz da biópsia que o resultado da TFD.

As Figs. 1 e 2 mostram a evolução de dois casos de CBC tratados no Serviço de Dermatologia e Venereologia do Hospital de Braga.

Tabela 1 - Lesões tratadas por TFD, por localização em ambos os sexos – casos (%).

	Face	Couro cabeludo	Tronco	Dorso	Mãos	Pés	Braços	Pernas	TOTAL
Sexo feminino	97 (62,2)	14 (8,97)	10 (6,41)	16 (10,3)	1 (0,64)	3 (1,92)	9 (5,8)	6 (2,8)	156 (100)
Sexo masculino	28 (16,5)	12 (7,1)	67 (39,4)	36 (21,2)	1 (0,59)	4 (2,4)	14 (8,2)	8 (4,7)	170 (100)

Artigo Original

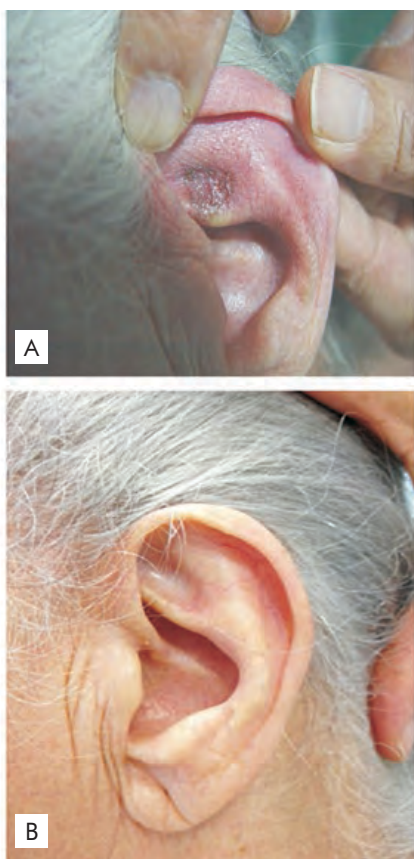


Fig 1 - CBC superficial localizado no pavilhão auricular esquerdo. **A** - Antes da TFD. **B** - *Follow-up* de 7 anos após a realização de TFD.

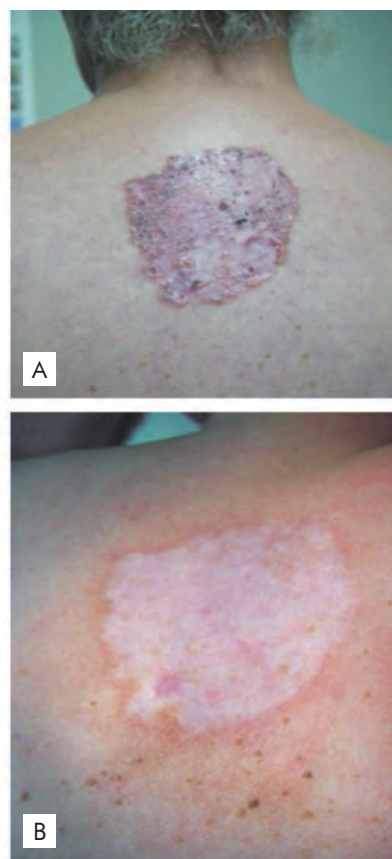


Fig 2 - CBC superficial, de grandes dimensões, localizado no dorso. **A** - Antes da TFD. **B** - Hipopigmentação residual após 5 anos de TFD.

DISCUSSÃO

A TFD demonstrou ser um tratamento eficaz, bem tolerado, seguro e com excelentes resultados cosméticos, tendo-se obtido taxas de sucesso comparáveis às descritas na literatura, que demonstram taxas de clearance das lesões aos 3 meses de 92-97% para o CBC superficial.⁵

A crescente incidência e morbidade associada ao CBC têm levado à investigação de novas formas de tratamento.³ A escolha do tratamento do CBC depende de vários factores: tipo e subtipo clínico e histopatológico, dimensão, número de lesões, lesão primária ou recorrente, idade, estado geral do doente e possível resultado estético do tratamento proposto.³

A TFD consiste na ativação de substâncias fotossensíveis, por uma fonte de luz, com a geração de espécies citotóxicas de oxigénio e de radicais livres, promovendo a destruição selectiva dos tecidos alvo.³ Ocorre uma interacção entre luz visível não ionizada, com

um determinado comprimento de onda e um agente fotossensibilizante tóxico ou sistémico, com potencial terapêutico para eliminação de células tumorais, através de mecanismos directos (apoptose e/ou necrose) e indirectos (resposta imune e inflamatória).³

Para se obterem os melhores resultados com o MAL é necessária uma preparação prévia da lesão, com uma curetagem superficial para remoção das crostas e escamas do estrato córneo.¹ Seguidamente é aplicado o creme MAL numa camada uniforme.^{1,5,8} A área é coberta por um penso oclusivo durante 3 horas.^{2,5} Neste tempo o MAL vai levar à acumulação de porfirinas fotoactivas na célula tumoral, tornando-a sensível à activação pela luz.^{1,5} Para que o MAL possa atuar é necessário a irradiação com uma fonte de luz vermelha durante 7 minutos.^{1,5} As porfirinas fotoactivas quando activadas pela luz vermelha, na presença de oxigénio levam à formação de espécies reactivas de oxigénio, conduzindo à morte da célula neoplásica.^{5,8}

Das múltiplas escolhas terapêuticas para o

tratamento do CBC, nomeadamente o tipo superficial a TFD mostra ser a primeira escolha quando se está perante tumores muito extensos ou em áreas anatómicas mais estéticas, principalmente a face, em que o risco de formação de cicatrizes hipertróficas ou queloides é maior, quando se usa a crioterapia ou a cirurgia.^{1,5,8} A TFD só pode ser usada para tratar tumores com espessura inferior a 2 mm.^{5,8} Contudo, podem ser tratadas múltiplas lesões simultaneamente sem qualquer dose cumulativa, nem do produto, nem da radiação, assim como serem efectuados múltiplos tratamentos.^{2,4-8} Como é uma técnica pouco invasiva o doente não necessita de ficar hospitalizado, sendo por isso, um procedimento de ambulatório.¹⁻⁴

Apesar dos bons resultados obtidos deve-se sempre ter em conta que a cirurgia clássica continua a ter um lugar importante na oncologia dermatológica, devendo-se escolher a técnica de intervenção, que melhor se adapta a cada doente e a cada situação.^{4,5}

O efeito secundário mais comum da TFD tópica é a sensação de queimadura durante a exposição à luz.^{2,4,5} A intensidade da dor parece estar relacionada com as dimensões da lesão tratada, sendo restrita à área iluminada e poderá reflectir a estimulação nervosa e/ou lesão tecidual por radicais livres de oxigénio, provavelmente agravada pela hipertermia.^{4,5} Várias técnicas têm sido usadas com o objetivo de diminuir a dor associada à TFD, incluindo anestesia local e arrefecimento, contudo, nenhuma tem demonstrado um grande benefício.^{3,5,8} A técnica de relaxamento por musicoterapia mostrou-se eficaz no nosso estudo em minimizar a dor durante a iluminação.

Os resultados da TFD tópica foram excelentes, o que se deve provavelmente à grande selectividade do mecanismo com incorporação do fotossensibilizante pelo tecido a tratar, com destruição do tecido patológico e preservação de tecido são.^{3,5}

CONCLUSÃO

A TFD trata-se de uma excelente alternativa terapêutica em doentes com impossibilidade, alto risco ou recusa do procedimento cirúrgico, por ser uma técnica minimamente invasiva, possível de realizar em regime de ambulatório e com efeitos secundários mínimos e toleráveis.^{3,5} São também importantes vantagens a possibilidade do tratamento simultâneo de várias lesões numa mesma sessão e o excelente resultado cosmético alcançado, superior a quase todas as outras técnicas de tratamento destas lesões.¹⁻⁵

A eficácia da TFD é limitada no tratamento de lesões profundas (>2mm) e subtipos mais agressivos de BCC.⁵

No nosso estudo verificou-se um ligeiro predomínio do sexo feminino, o que está descrito na literatura.

O *follow-up* dos CBC tratados por TFD é mandatório e é semelhante aos CBC tratados por cirurgia clássica.^{5,8} A TFD também é importante como tratamento combinado de TFD e cirurgia clássica, quando os CBC têm um componente superficial e nodular, respectivamente, mantendo a eficácia que teria a cirurgia clássica isolada, melhorando os resultados cosméticos e aumentando a satisfação dos doentes.^{5,8}

BIBLIOGRAFIA

1. Issa MCA, Manela-Azulay M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. *Ans Brasi Dermatol.* 2010;85; 501-11.
2. Klein A, Babilas P, Karrer S, Landthaler M, Szeimies R-M. Photodynamic Therapy in Dermatology – an Update 2008. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6; 839-45.
3. Babilas P, Landthaler M, Szeimies R-M. Photodynamic therapy in dermatology. *Eur J Dermatol.* 2006;16; 340-8.
4. Braathen LR, Morton CA, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Gerritsen MJP, Gilaberte Y, et al. Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26; 1063-6.
5. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications – actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27; 536-44.
6. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Klein M, Werner J, et al. Brief S2k guidelines--Basal cell carcinoma of the skin. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013; 11:10-5.
7. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008; 159:35-48.
8. Matei C, Poteca T, Panea-Paunica G, Georgescu S, Ion R, Popescu S, et al. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma. *J Med Life.* 2013;6; 50.