

CREȘTEREA RANDAMENTULUI TERAPEUTIC PRIN UTILIZAREA DE SUBSTANȚĂ OXIGENANTĂ ÎN TERAPIA FOTODINAMICĂ

MIRELA CACUCI

Oradea

Rezumat

Creșterea incidenței precancerelor și cancerelor cutanate a necesitat dezvoltarea unor metode terapeutice noi, mai eficiente și cu rezultate cosmetice mult mai bune. Din această perspectivă, terapia fotodinamică (PDT) a fost studiată și aprobată ca metodă de tratament pentru diferite afecțiuni cutanate precum keratoza actinică, epitelioame bazocelulare, carcinoame spinocelulare in situ. Principiul de acțiune se bazează pe absorbția selectivă de către celulele bolnave a substanțelor fotosensibilizante (acid 5 amino-levulinic – 5 ALA) administrate local, urmată de expunerea la lumină cu lungime de undă adecvată având ca rezultat reacții fotochimice în care se produc specii reactive de oxigen cu descărcarea în cascadă a unor fenomene citotoxice, apoptoză și necroză tisulară. În diverse aplicații și studii clinice ale PDT s-au folosit surse de lumină incoerentă (lămpi și LED) și coerentă (lasere). Lucrarea de față prezintă date clinice obținute în terapia fotodinamică a carcinoamelor bazocelulare utilizând substanță oxigenantă (Chiroxy) în completarea celei fotosensibilizante, cu rolul de a crește gradul de oxigenare celulară a tegumentului și implicit creșterea performanțelor terapeutice prin accentuarea stresului oxidativ și fenomenelor citotoxice. Două loturi de câte 6 pacienți cu epitelioame bazocelulare superficiale au fost tratați prin PDT folosind 5 ALA 20% pentru un lot și Chiroxy cu 5 ALA 20% pentru cel de-al doilea, cu expunere la lumină incoerentă 50 mW/cm², 100J/cm², după o incubare de 3 ore. Evaluarea a urmărit perioada de vindecare clinică și fotoluminescența post-terapeutică precum și persistența reacțiilor adverse. Leziunile pacienților din al doilea lot au involuat mai lent dar procentul de vindecare a fost de 84% comparativ cu cel tratat doar cu 5 ALA în care 50% au avut răspuns terapeutic bun. De asemenea, reacțiile adverse ca eritem, veziculație, crustificare, durere/arsură au fost mai intense și de durată pentru pacienții din al doilea lot.

Cuvinte cheie: terapie fotodinamică, acid amino-levulinic, substanță oxigenantă, apoptoză.

Summary

The growing incidence of cutaneous premalignant and malignant skin diseases necessitates the development of new therapeutic methods, more effective and better cosmetic results. From this point of view photodynamic therapy (PDT) was studied and approved as treatment for various skin diseases: actinic keratosis, basal cell carcinoma, in situ squamous cell carcinoma. Principle of action involves complex photodynamic reactions by exposing a photoactive substance, topic applied and absorbed selectively by abnormal cells, to a light with appropriate wavelength. Will follow a process in which reactive oxygen species and a modified immun response involves cytotoxic phenomena, cellular apoptosis and necrosis of tissue. With regard to the therapeutic results reported so far there is no difference between coherent (lasers) and incoherent light sources (lamps and LED). In this study are presented clinical findings in PDT using a special substance which increase the oxygen level in epidermal cells (Chiroxy) before applying sensitizer, for purpose of intensifying oxidativ stress in areas with actinic keratosis and tumoral tissue. Two groups of 6 patients with superficial basal cell carcinoma were treated with PDT using 5 ALA 20% for first group and Chiroxy with 5 ALA 20% for second group; after 3 hours they were exposed to incoherent light 50 mW/cm², and a fluence of 100J/cm². Was evaluated the time in which treated skin lesion were cured, proved by photo-chemoluminescence, as well as persistence of adverse reactions. The lesions on patients from the second group involuted more slow but cure rate was 84% in comparison with those treated only with 5 ALA (50%). Adverse reactions as erythema, swelling, pain/burning sensations were more intense and long term for patients on second group.

Key words: photodynamic therapy, aminolevulinic acid, oxygen cream, apoptosis.

DermatoVenerol. (Buc.), 53: 233-237

* Spital Clinic Județean de Urgență Oradea.

Introducere

Terapia fotodinamică se bazează pe reacții fotochimice declanșate de interacțiunea unei substanțe fotosensibilizante și lumină cu anumită lungime de undă având ca rezultat formarea de oxigen atomic și radicali liberi care induc distrugerea țesuturilor țintă (celule tumorale sau țesuturi proliferative). Fotosensibilizarea celulelor poate fi indusă prin administrarea exogenă de molecule fotoactive (porfirine, chlorine, ftalocianine) sau utilizând calea intrinsecă celulară de transformare a acidului 5 aminolevulinic în porfirine endogene (protoporfirină IX), cu avantajul că celulele modificate, anormale au absorbția substanței administrate mult mai mare decât cele sănătoase (10:1) [6]. După expunerea la lumină cu lungime de undă mai mare de 600 nm, porfirinele decad din starea de stabilitate eliberând oxigen atomic (cel mai important agent citotoxic în PDT) și radicali liberi, care determină distrugerea celulară și vasculară prin două mecanisme:

- distrugerea sistemului vascular ca urmare a disrupției endoteliului
- moartea celulelor maligne ca o consecință a alterării membranelor mitocondriale și citoplasmice, precum și perturbarea funcțiilor [1].

Concomitent au loc efecte imunologice prin modificarea expresiei citokinelor, incluzând creșterea interleukinei 1-beta, interleukinei 2, factorului de necroză tisulară alfa și factorului de stimulare a coloniilor granulocitare.

Substanțele fotosensibilizante aprobate cele mai folosite în terapia fotodinamică sunt acidul 5 aminolevulinic și derivatul său acidul metilaminolevulinic. În dermatologie se preferă administrarea topică a acestora pentru că penetrează ușor stratul cornos și se acumulează eficient în celulele epidermice.

Substanțele fotoactive sunt stimulate de lumină ultravioletă și vizibilă de la 400 nm la infraroșu. Orice sursă de lumină, laser sau non-laser, cu caracteristici spectrale corespunzătoare care determină un maxim de absorbție de către substanța fotoactivă poate fi folosită pentru terapia fotodinamică [8].

Sursele de lumină folosite se grupează în 4 subcategorii: a) lămpi incandescente, b) lămpi cu arc cu presiune înaltă, c) lămpi cu arc cu presiune joasă, d) diode [7].

De asemenea au fost utilizate pentru efectuarea terapiei fotodinamice surse de lumină incoerentă, proiectoare cu sau fără filtru de lumină roșie [3].

În prezent terapia fotodinamică este utilizată pentru tratamentul unor afecțiuni cutanate precum keratoza actinică, carcinomul bazocelular, acneea vulgară [9], psoriazis, procedee de întinerire cutanată.

Terapia fotodinamică în tratamentul carcinomului bazocelular și în keratoza actinică

Carcinomul bazocelular, cea mai frecventă formă de cancer cutanat, este o tumoare epitelială malignă ce se dezvoltă din celulele bazale ale pielii sau ale anexelor ei, având o evoluție blândă, cu malignitate locală și cu metastaze extrem de rare. Constituie între 54% și 80% din: cancerul cutanat și se localizează în 90% din cazuri la nivelul extremității cefalice, în special pe jumătatea superioară a feței: obraji, nas, tâmpile, frunte și zone suborbitare, mucoasele nefiind niciodată atinse. Epiteliomul bazocelular primitiv apare în piele sănătoasă și debutează ca leziuni eritemato-scuamoase sau hiperkeratozice rotunde cu diametrul de câțiva mm, discret infiltrate și greu de deosebit clinic de keratoza actinică (KA), sau ca mici grăunți proeminenți cu aspect perlat [2]. Terapia fotodinamică oferă un avantaj deosebit în tratamentul acestor afecțiuni preîntâmpinând transformarea unei leziuni de KA nevindecată după tratament convențional cu keratolitice sau crioterapie, în carcinom bazocelular/spino-celular, cu atât mai mult cu cât diagnosticul precoce este dificil [4].

Kalka K et al apreciază că epiteliomul bazocelular cu grosime mai mică de 2 mm au o vindecare mai bună decât cele cu grosime mai mare, utilizând PDT. În studiul efectuat, în care au folosit PDT cu 5 ALA și sursă de lumină incoerentă Philips HPM-10, 400 W, 400–450 nm, ei au găsit o rată de vindecare a carcinomului

bazocelular de 79–100% pentru formele superficiale și 10–75% pentru formele nodulare. [5]

Svanberg et al au demonstrat că se poate crește eficiența PDT pentru epitelioamele bazocelulare nodulare, de la 64% până la 100% dacă se fac două ședințe PDT la 7 zile interval. Ei au efectuat studiul utilizând 5 ALA și sursă de lumină incoerentă cu putere de 100 mW/cm² și 120 J/cm². [10].

Obiectivul studiului

Numeroase studii demonstrează eficiența terapiei fotodinamice în diverse afecțiuni cutanate, cu preponderență pentru carcinoamele cutanate atât pentru selectivitatea distrugerii tisulare cât și pentru efectul cosmetic ulterior. În studiul de față am urmărit creșterea performanțelor PDT în tratamentul carcinoamelor bazocelulare prin asocierea la fotosensibilizant a unei substanțe oxigenante – Chiroxy – cu scopul de a crește concentrația de oxigen în țesuturile țintă și implicit dezvoltarea unor reacții citotoxice mai agresive care să reducă timpul de expunere la lumină și numărul de ședințe terapeutice necesare unei remisiuni complete a bolii.

Material și metodă

S-a standardizat sursa de lumină incoerentă (proiector BenQ) la Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Tehnologii Izotopice și Moleculare Cluj-Napoca. (putere 50 mW/cm²)

S-au selectat 12 pacienți cu epiteliom bazocelular superficial. Criterii de includere în studiu: adulți cu vârste între 50–78 ani cu epitelioame bazocelulare diagnosticate clinic și confirmate histopatologic, localizate la nivelul feței și scalpului, fără patologii cutanată sau asociată care să contraindica PDT.

Pe baza criteriilor de includere, dintre pacienții în regim de ambulator consultați în Spitalul Clinic Județean de Urgență Oradea, s-au constituit 2 loturi de pacienți după cum urmează:

19 I un lot de 6 pacienți la care s-a aplicat 5 ALA 20%, în strat de 1 mm, pe leziunile țintă, cu o perioadă de incubație de 3 ore sub folie de aluminiu, apoi s-a expus la radiație luminoasă cu

lumină incoerentă (puterea luminii 50 mW/cm², cu o fluentă de 100 J/cm² timp de 33 min și 5 secunde, 2 ședințe la 7 zile interval. Premergător expunerii la lumină, suprafața tratată cu fotosensibilizant a fost spălată cu ser fiziologic și uscată cu comprese sterile.

20 II un lot de 6 pacienți la care s-a aplicat Chiroxy ca substanță oxigenantă apoi 5 ALA

20% 1 mm grosime pe țesuturile țintă, aceeași perioadă de incubație și s-a expus la aceeași sursă de lumină timp de 33 min și 5 secunde două ședințe la 14 zile interval. S-a practicat spălarea tegumentului cu ser fiziologic înaintea expunerii la sursa de lumină.

S-au efectuat evaluări clinice și fotodiagnostic cu lampa Wood (400nm) la 1, 4, 12 și 18 săptămâni.

Rezultate și discuții

Se vor discuta rezultatele legate de rata de vindecare a carcinoamelor cutanate și rezultate legate de toleranța la tratament a pacienților din cele două loturi.

După 12 săptămâni de la tratament în primul lot au fost 3 pacienți cu aspect clinic de vindecare și fotodiagnostic cu reziduuri slabe de fluorescență după aplicare de fotosensibilizant, ceea ce corespunde unei rate de 50 % de vindecare (neconfirmată histopatologic). În cel de-al doilea lot constituit, în care s-a folosit și Chiroxy cu scop de suplimentare a oxigenului tisular, s-a obținut vindecarea clinică și absența fluorescenței după aplicare de fotosensibilizant, la 5 pacienți, ceea ce corespunde unui procent de 84%.

Rezultatele obținute pentru leziunile pacienților din primul lot au fost mai reduse procentual față de cele obținute pentru leziunile pacienților din al doilea lot. De asemenea, cazurile vindecate în primul lot au fost mai puține (50% față de 79–100%) decât cele obținute de Kalka et al. în studiul aplicării PDT pentru carcinoame bazocelulare superficiale folosind lumină incoerentă cu lungime de undă 400–450 nm, dar asemănătoare pentru cele obținute în cel de-al doilea lot (84% pentru studiul de față)

Alăturat prezentăm un caz din cel de-al doilea lot, carcinom bazocelular tratat cu PDT cu 5 ALA 20% și CHIROXY.



Fig. 1. Pacienta T.V. cu leziune inițială, carcinom bazocelular



Fig. 2. Pacienta T.V. la 2 săptămâni după prima ședință PDT



Fig. 3. Pacienta T.V. la 4 săptămâni de la prima ședință



Fig. 4. Pacienta T.V. la 12 săptămâni de la tratament

Comparativ cu studiul lui Svanberg et al în care s-a folosit o sursă de lumină incoerentă cu putere și fluență mai mare (100 mw/cm^2 , 120 J/cm^2) se constată că adăugarea Chiroxy în terapia fotodinamică a dat rezultate asemănătoare, 84% față de intervalul 64-100%, ceea ce confirmă că Chiroxy crește performanțele PDT.

Efectele adverse observate în studiul de față au fost eritem, veziculațe, crustificare și durere/senzațe de arsură. Pentru pacienți din primul lot ele au fost discrete sau moderate, remise în prima săptămână postterapeutic. Pacienții din cel de-al doilea lot au avut manifestări intense și persistente până în a doua săptămână. Deși senzația de arsură/durere locală este subiectivă și intensitatea depinde de pragul individual de toleranță, pacienții din cel de-al

doilea lot au acuzat apariția ei din primul moment al expunerii la lumină, cu intensitate severă, care s-a diminuat ușor pe parcursul tratamentului dar a persistat în următoarele 24 ore.

Concluzii

Rezultatele clinice obținute sunt asemănătoare cu cele obținute de alți cercetători și permit aprecierea utilizării de Chiroxy în terapia fotodinamică recomandată pentru tratamentul carcinoamelor bazocelulare superficiale. Efectele adverse persistente folosind substanță oxigenantă întârzie procesul de vindecare dar procentul vindecării este mult mai mare decât în terapia simplă PDT – 5 ALA%. Rezultatele cosmetice sunt foarte bune pentru ambele metode.

Intrat în redacție: 5.2.2009

Bibliografie

- [1] Braathen L.R., Szeimies R.M., Basset-Seguín N., et al. 2007 – Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *J Am Acad Dermatol*; 56: 125-43. [PMID: 17190630].
- [2] Bucur G., Opreș D.A, 2002 – Keratoză senilă, pp. 414, În Bucur, G., Opreș D.A, Boli dermatovenerice, Editura Medicală Națională, București.
- [3] Chitra S. Nayak C.S. – Photodynamic therapy in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 155- 60.
- [4] Fowler J.F. Jr, Zax R.H. – *Cutis*, 2002, 69: 2-7.
- [5] Kalka K., Merk H., Mukhtar H. Photodynamic therap in dermatology, *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42: 389-413
- [6] T. Kormeili; P.S. Yamauchi; N.J. Lowe – *Br J Dermatol* 150 (6): 1061-1062, 2004. Blackwell Publishing.
- [7] T. Kormeili, P.S. Yamauchi, N.J. Lowe – *Br J Dermatol* 150 (6): 1065, 2004, Blackwell Publishing.
- [8] Rao Jaggi, MD, Robert Bissonnette, MD, FRCPC, Kittisak Suthamjariya, MD. – <http://emedicine.medscape.com/article/1121517-overview> accesat la data 04.02.2009.
- [9] Webster Guy, MD, PhD – *Medscape Dermatology*. 2008; Medscape. <http://www.medscape.com/viewarticle/583919>, accesat la data 28.01.2009.
- [10] Svanberg K., Andersson T., Killander D. et al. Photodynamic therapy of non melanoma malignant tumours of the skin using topical δ -amino levulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol* 1994; 130: 743-51.

Adresa de corespondență: Dr. Mirela Cacuci
Spitalul Clinic Județean de Urgență Oradea,
Secția Dermatologie
Str. Republicii nr. 33-35,
Oradea, cod 410032