



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Tiago Pinheiro de Freitas Paiva e Costa

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Maria Emília Rocha Simões e da Dra. Mariane Lucas Correia Cossito e Monografia intitulada “Near-infrared Photoimmunotherapy for solid cancers: A combined selective cell killing and immune activation therapy” sob a orientação do Professor Doutor Ricardo António Esteves de Castro, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Tiago Pinheiro de Freitas Paiva e Costa

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Maria Emília Rocha Simões e da Dra. Mariane Lucas Correia Cossito e Monografia intitulada “Near-infrared Photoimmunotherapy for solid cancers: A combined selective cell killing and immune activation therapy” sob a orientação do Professor Doutor Ricardo António Esteves de Castro, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Tiago Pinheiro de Freitas Paiva e Costa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018289876, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Near-infrared Photoimmunotherapy for solid cancers: A combined selective cell killing and immune activation therapy” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 1 de setembro de 2023



(Tiago Pinheiro de Freitas Paiva e Costa)

Agradecimentos

À minha mãe, ao meu pai e ao meu irmão por sempre acreditarem em mim e pelo apoio incondicional ao longo do meu percurso académico.

À minha Avó e toda a minha família pelo incentivo constante para seguir os meus sonhos e por todo o carinho.

Aos meus amigos, por todos os momentos passados e futuros, pelas aventuras e risadas ao longo do nosso percurso. Levo-vos comigo para a vida.

À Phartuna – Tuna de Farmácia de Coimbra por me ter dado uma segunda família em Coimbra, cheia de memórias, novas amizades e por todos os momentos de convívio.
Obrigado por tudo o que me deste e por poder mostrar o meu potencial.

Ao Professor Doutor Ricardo António Esteves de Castro, por toda a disponibilidade e orientação nesta fase final do meu percurso académico.

À Dra. Mariane Cossito e a toda a equipa da Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde do INFARMED, I.P. pela boa disposição, orientação e enriquecimento dos meus conhecimentos.

À Dra. Maria Emília Rocha Simões, Dra. Esperança Silva e a toda a equipa da Farmácia Rocha por todos os ensinamentos, amizade e simpatia que me receberam.

A ti, Coimbra!

“Remember that the airplane takes off against the wind, not with it.”

Henry Ford

Índice

Capítulo I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1	Introdução.....	8
2	A farmácia	8
2.1	Localização.....	8
2.2	Horário de funcionamento.....	8
2.3	Equipa.....	9
3	ANÁLISE SWOT	9
3.1	Pontos Fortes.....	10
3.1.1	Clientes Fidelizados	10
3.1.2	Entrega ao Domicílio e Preparação Individualizada da Medicação.....	10
3.1.3	Dermocosmética.....	11
3.1.4	Plano de Estágio.....	11
3.2	Pontos Fracos	12
3.2.1	Stock.....	12
3.2.2	Espaço de Atendimento.....	12
3.2.3	Horas de pouco movimento.....	12
3.2.4	Sobreposição de estagiários.....	13
3.3	Oportunidades.....	13
3.3.1	Redes sociais e Comunicação digital.....	13
3.3.2	Formações.....	13
3.3.3	Programa de Troca de Seringas	14
3.4	Ameaças	14
3.4.1	Produtos esgotados e/ou rateados	14
3.4.2	Parafarmácias.....	15
4	Casos Práticos.....	16
5	Considerações Finais	18
6	Bibliografia.....	19

Capítulo II: Relatório de Estágio no INFARMED, I.P.

1	Introdução.....	22
2	O INFARMED	22
2.1	Objetivo	22
2.2	Organização	23
3	Análise SWOT	24
3.1	Pontos Fortes.....	24
3.1.1	Plano de Estágio.....	24
3.1.2	Atividades Desempenhadas.....	25
3.1.3	Equipa da DATS.....	25
3.1.4	Contacto com Titulares de AIM.....	26
3.2	Pontos Fracos	26
3.2.1	Duração do Estágio.....	26
3.2.2	Não participação em reuniões	26
3.2.3	Equipamento fornecido.....	27
3.3	Oportunidades.....	27

3.3.1	Possibilidade de estagiar no INFARMED	27
3.3.2	Ponto de vista de uma Entidade Regulamentar	27
3.4	Ameaças	27
3.4.1	Pressão Externa	27
3.4.2	Recursos Humanos	27
4	Considerações Finais	28
5	Bibliografia.....	29

Capítulo III: Monografia

1	Introduction.....	35
2	Principles of Photoimmunotherapy	35
3	Photoimmunoconjugates	36
3.1	Photosensitizers.....	36
3.2	Monoclonal Antibodies (mAbs)	37
4	Cytotoxicity Mechanism	39
5	Immune response activation	40
6	Preclinical Studies	40
6.1	Thoracic tumors	41
6.2	Urologic tumors	41
6.3	Breast Tumors	43
6.4	Head and Neck Tumors	44
6.5	Gastrointestinal tumors.....	45
7	Clinical studies	46
8	Market availability.....	47
9	Challenges and future directions	48
9.1	Tumor heterogeneity	48
9.2	Immune resistance	48
9.3	Depth of light penetration.....	49
9.4	SUPR effect.....	50
10	Conclusion	51
11	Bibliography	52

CAPÍTULO I

Relatório de estágio em Farmácia Comunitária



Farmácia Rocha

Sob a orientação da Dra. Maria Emília Rocha Simões

Lista de Abreviaturas

DGS – Direção-Geral da Saúde

FR – Farmácia Rocha

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PVP – Preço de Venda ao Público

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SPF – *Sun Protection Factor*

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunitties, Threats*

I Introdução

A farmácia comunitária tem um papel bastante importante na saúde da população. Para muitos, é o primeiro local onde se deslocam para esclarecerem as suas dúvidas, sendo assim uma porta de entrada para o sistema de saúde português. Confiança, profissionalismo e proximidade definem o farmacêutico comunitário, garantindo que a saúde e bem-estar do doente estejam em primeiro lugar. Além disso, a literacia em saúde da população também é um dos pilares para uma boa intervenção farmacêutica, tornando o farmacêutico comunitário num dos mais importantes agentes de saúde pública.

Todos os estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) no seu último ano curricular, têm a possibilidade de realizar um estágio curricular em farmácia comunitária. É o primeiro impacto que um futuro profissional tem com o mundo do trabalho, pois o estudante é confrontado com a rotina diária de um real farmacêutico comunitário, bem com o desempenhar das mais diversas funções que este tem. É uma experiência enriquecedora, onde é possível aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do seu percurso académico, bem como adquirir novos fundamentos que não foram tão aprofundados no plano curricular de MICF.

A execução deste relatório teve como base o estágio curricular que realizei na Farmácia Rocha (FR), em Coimbra, de 9 de janeiro a 28 de abril de 2023. Este contém uma contextualização e apresentação das atividades realizadas na farmácia, bem como uma análise SWOT da mesma.

2 A farmácia

2.1 Localização

A Farmácia Rocha situa-se no início da Rua do Brasil em Coimbra, sendo uma localização muito estratégica pois tem no seu redor vários colégios, centros de saúde, estabelecimentos de restauração e lojas. Sendo localizada numa das principais ruas de Coimbra, há uma percentagem razoável de clientes ocasionais, apesar de existir uma grande afluência de clientes habituais.

2.2 Horário de funcionamento

A FR funciona de segunda a sexta entre as 9h e as 20h, e nos sábados das 9h às 13h, sendo que nos domingos e feriados encontra-se encerrada. Em termos de serviço permanente, a

farmácia efetua-os de 20 em 20 dias, durante 24 horas de acordo com a Portaria n.º 256/81, de 10 de março.

2.3 Equipa

Na FR apresenta uma equipa constituída por 4 elementos, Dra. Maria Emília Simões (Diretora técnica e proprietária), Dra. Esperança Silva (Farmacêutica), Dra. Susana Lopes (Farmacêutica) e Dra. Liliana Caldeira (Farmacêutica). Cada uma está encarregue de diferentes funções, existindo algumas que partilham, sendo que todas possuem experiência para realizar o que for preciso. A Dra. Liliana está encarregue de tratar do receituário ao fim do mês e regularizar as fichas de utentes; a Dra. Susana trata da verificação das validades e correção de resumos e faturas; a Dra. Esperança gere o inventário e correção de *stocks*, campanhas e promoções e das montras e lineares, organiza as redes sociais da farmácia e trata das devoluções diretas ao fornecedor; a supervisão FR é feita pela Dra. Emília. O atendimento, receção de encomendas e entregas ao domicílio são algumas das funções que partilham entre si. Existe um bom ambiente entre a equipa e caso uma pessoa falte, qualquer pessoa tem a qualificação necessária para desempenhar as funções precisas.

3 ANÁLISE SWOT

De forma a analisar e realçar os pontos importantes do meu estágio curricular na FR, irei utilizar a análise SWOT para avaliar os Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*), justificando cada ponto presente.



3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Clientes Fidelizados

Uma grande vantagem da FR é o número de clientes habituais que possui. Vários utentes da FR, principalmente pessoas idosas, debilitadas e pertencentes a associações, têm na sua ficha de cliente diversas notas que ajudam a equipa a ter um acompanhamento farmacoterapêutico personalizado. Além disso, certas pessoas possuem na sua ficha a opção de imprimir etiquetas de posologia ativada, facilitando a vida do utente, principalmente quando existe polimedicação. Para além dos referidos anteriormente, devido à sua localização, a FR também possui muitos clientes regulares dos colégios e escolas, restaurantes, clínicas e lojas em redor.

O atendimento ao balcão na FR é realizado com muito profissionalismo, existindo sempre que possível um momento de aconselhamento, de forma a educar o doente sobre a toma da medicação, uso de um dispositivo médico, que estilo de alimentação adaptar, etc. Todas estas funções ficam encarregues à equipa da FR, que contribuem para uma relação de proximidade e confiança do farmacêutico com o seu público.

3.1.2 Entrega ao Domicílio e Preparação Individualizada da Medicação

Uma das grandes vantagens da FR é a entrega ao domicílio. Ao longo do meu estágio, vários utentes habituais com dificuldade de deslocação à farmácia, por exemplo, ligavam para a FR a pedir que o produto que necessitavam fosse entregue em sua casa. Como a maior parte destes clientes se encontravam perto da FR, a Dra. Maria Emília Simões e a Dra. Esperança Silva efetuavam a entrega quando fosse possível e com o máximo de brevidade. Desta forma, caso algum utente tivesse uma urgência, as suas necessidades eram resolvidas.

Outra ajuda que a FR oferecia era a Preparação Individualizada da Medicação (PIM). PIM define-se como “serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, por exemplo, em um dispositivo de múltiplos compartimentos (ou em fita organizada por toma em alvéolos), selado de forma estanque na farmácia e descartado após a sua utilização. Inclui-se ainda neste serviço a informação, prestada sobre a forma escrita ou de pictogramas e oralmente, referente ao uso responsável do medicamento, tendo por objetivo auxiliar o utente na correta administração dos medicamentos e promover uma melhor adesão à terapêutica.”.¹ Durante o meu estágio, tive a oportunidade de participar semanalmente na realização da PIM para uma utente da farmácia, onde ajudei na verificação da medicação e na sua reposição. Foi uma atividade

bastante enriquecedora no meu estágio pois pude perceber a importância deste serviço bem como a sua essencialidade para certos utentes.

3.1.3 Dermocosmética

Um dos grandes fortes da FR é sem dúvida a sua vertente em dermocosmética. Esta possui uma grande variedade de marcas e ofertas para os seus clientes, com vários produtos em promoção. Desde proteção solar a cuidados para uma pele atópica, a equipa da FR está bastante especializada para um bom aconselhamento, conseguindo conjugar as necessidades do cliente com as suas possibilidades financeiras.

A dermocosmética é uma área com grande evolução nos últimos tempos e, cada vez mais, as pessoas preocupam-se mais com a sua pele, cabelo, entre outros. Com o meu estágio pude aprender muito nesta vertente, como por exemplo, aconselhar o melhor protetor solar com base no tipo de pele da pessoa, escolher os melhores produtos anti-envelhecimento e a maneira correta de os usar, tratamentos para a queda de cabelo e dermatites de fralda. Além do que aprendi com o resto da equipa, as formações *online* e presenciais, em que me foi dada a possibilidade de participar, também foram uma forte ajuda.

3.1.4 Plano de Estágio

Outro ponto que considero positivo ao longo do meu estágio foi o plano de estágio delineado pela farmácia. Este foi realizado de uma forma racional, de forma a nos conseguirmos integrar no funcionamento da farmácia, de forma a conseguirmos aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos de formação académica.

O primeiro contacto que tive com a FR foi no *backoffice*, onde aprendi a fazer receção de encomendas, utilizando o programa Sifarma 2000®. Além disso, observei a localização dos medicamentos e a forma como estavam organizados. De seguida, fiquei encarregue de tarefas como arrumar os medicamentos e de assistir a atendimentos. Ao longo das primeiras semanas, a rotina de trabalho baseou-se em observação, receção de encomendas, verificação de validades, de forma a adaptar-me ao espaço da farmácia.

Quando já estava habituado e praticava as tarefas acima referidas de forma correta e autónoma, comecei a realizar atendimentos com supervisão das farmacêuticas presentes na equipa. Caso tivesse alguma dúvida, era sempre muito bem esclarecido. Com o passar do tempo, fui-me tornando mais confiante e autónomo ao realizar os atendimentos sob supervisão.

Considero que o formato do plano de estágio foi concretizado de forma objetiva, a fim de me conseguir adaptar à farmácia e ao mundo do trabalho.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Stock

A FR possui uma vasta diversidade de produtos, como é exetável de uma farmácia. A maior parte dos medicamentos tem definido na sua ficha um nível de *stock* mínimo e de *stock* máximo. No entanto, existem muitas opções para o mesmo tipo de produto, o que dificulta o escoamento do *stock*. No caso dos produtos de dermocosmética, existem mais de 6 marcas, onde umas são *bestsellers*, mas outras são por muitas vezes ignoradas. Além disso, quando eram feitas encomendas diretamente ao fornecedor da marca, as encomendas que chegavam á farmácia apresentavam uma quantidade mais do que a suportável pela farmácia, o que levava a constantes devoluções já que os produtos permaneciam guardados até perto do fim de prazo de validade.

Em relação aos MSRM, muitos deles a FR define um *stock* máximo no programa Sifarma[®] de 1 unidade, o que por um lado dificulta a deslocação dos doentes à farmácia. Vários doentes que entravam na farmácia traziam consigo uma prescrição com mais de uma unidade de cada medicamento que fosse prescrito, e caso quisessem levar mais do que uma unidade era necessário encomendar aos fornecedores para a seguir ser levantado mais tarde, o que podia levar a que o utente desistisse do atendimento devido à urgência para conseguir o produto.

3.2.2 Espaço de Atendimento

A FR é composta por uma zona de atendimento com 2 balcões, e que devido ao número de pessoas a trabalhar na farmácia, considero que seja um ponto negativo no meu estágio. Devido ao pequeno espaço de atendimento, as atividades realizadas nesta zona foram limitadas pois existia uma certa concorrência para a oportunidade de assistir e participar num atendimento a um utente.

3.2.3 Horas de pouco movimento

Apesar da FR estar localizada numa das ruas mais movimentadas de Coimbra, a impossibilidade de estacionamento junto à farmácia condiciona muito o movimento de clientes. Normalmente em um dia existia uma altura com uma grande abundância de clientes, muitas vezes quando a farmácia abria ou perto da hora de almoço. Nas restantes horas em

que a farmácia estava em serviço, o intervalo entre pessoas a entrar na farmácia era longo, o que prejudicava o estágio devido a demasiados tempos contraprodutivos.

3.2.4 Sobreposição de estagiários

Nos dois últimos meses do meu estágio na FR, existiam três estagiários, incluindo eu, a realizar o seu estágio curricular. Devido ao pequeno espaço na farmácia, era muito complicado a presença dos três estagiários em simultâneo na farmácia, o que obrigou à elaboração de turnos de forma que tal não acontecesse. Mesmo assim, existiam sobreposições, o que se tornou num obstáculo pois não existiam tarefas suficientes para todos os estagiários, dificultando o processo de formação e aprendizagem.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Redes Sociais e Comunicação Digital

Um dos grandes focos da FR são as redes sociais. Devido à minha experiência com informática e *Photoshop*, para além das tarefas referidas anteriormente, foi-me encarregue a função de gerir as redes sociais da farmácia, bem como o Sifarma Saúde, plataforma elaborada pela Glintt com o intuito de ajudar as farmácias a melhorar a sua comunicação com os clientes através de *newsletters*, mensagens de telemóvel, por exemplo. Apesar de no início do estágio não estar à espera desta oportunidade, foi uma área onde pude aprender muito, no sentido em perceber quais eram as principais necessidades dos clientes e qual a melhor a maneira de atrair clientes para a farmácia. Pude criar publicações das diversas ofertas que tínhamos de momento, alertar os clientes de rastreios que fossem ocorrer na farmácia e também informar sobre vários temas importantes para a saúde (proteção solar, boletim polínico, reduzir peso, ...).

3.3.2 Formações

Ao longo do meu estágio na FR, a Dra. Esperança alertava-nos de diversas formações que iam ocorrer, quer sejam presenciais ou *online*. A meu ver, tornou o estágio curricular ainda mais enriquecedor, pois muitas das formações eram sobre temas que não tinham sido tão aprofundados, ou nem sequer comunicados, na faculdade e assim pude obter novos conhecimentos sobre vários produtos e substâncias, desde dermocosmética e suplementos alimentares a medicamentos de veterinária e MNSRM. Além disso, tive acesso a diversas

plataformas digitais com várias formações e informações, como por exemplo a Cosmética Ativa, Clube NAOS e Zambom e ISDIN.

Para além das diversas formações que assisti, a própria equipa da Farmácia Rocha também as organizava. Durante o meu estágio tive a possibilidade de participar numa formação dada pela FR a um colégio sobre a dermatite de fralda e como a tratar. Foi uma experiência desafiante ao início pois era um tema em que não tinha muito conhecimento e, que como farmacêuticos, tínhamos de ensinar de uma maneira correta e fácil de compreender.

Considero um ponto forte pois é dever do farmacêutico manter-se constantemente atualizado em relação à informação em saúde e do medicamento, de forma a desempenhar o seu papel da melhor maneira possível. Agradeço à Dra. Esperança pelo seu incentivo a novas aprendizagens, não só dos estagiários, mas a toda a sua equipa.

3.3.3 Programa de Troca de Seringas

Iniciado em 1993 sob a supervisão conjunta da Direção-Geral da Saúde (DGS) e do Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA, o Programa de Troca de Seringas tem o objetivo de reduzir o número de infeções por VIH em pessoas que usam drogas injetáveis.² Este programa baseia-se na distribuição de *kits* nas farmácias comunitárias, de forma gratuita a quem os requisitar. Este *kit* tem na sua constituição 2 seringas, 2 recipientes para a preparação da substância, 2 filtros, 2 frascos de água destilada, 2 carteiras com ácido cítrico e 1 preservativo. Além disso, as farmácias comunitárias também fazem recolha de seringas usadas, sendo possível trocar duas seringas usadas por um *kit*. Apesar de apresentarem um preço de venda ao público (PVP) de 2,40€, estes são 100% comparticipados Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD).³

Durante o meu estágio na FR, tive a oportunidade de estar em contacto com este programa, sendo desconhecido para mim anteriormente. Através da dispensa dos *kits* e de poder informar na boa utilização de seringas, consegui perceber o quão importante é a palavra do farmacêutico para promover boas práticas.

3.4 Ameaças

3.4.1 Produtos esgotados e/ou rateados

Ao longo do meu estágio deparei-me com vários produtos esgotados, ou seja, temporariamente indisponíveis. Muitas vezes quando já ficavam disponíveis, eram rateados, de

forma que cada farmácia pudesse encomendar aos fornecedores, mas em quantidades reduzidas. Mesmo assim, devido aos algoritmos dos armazéns, várias farmácias não tinham acesso a alguns produtos.

A escassez dos medicamentos é uma situação preocupante pois para muitos utentes, a medicação pode ser essencial. Apesar de existirem alternativas à terapêutica, estas podiam ter um preço mais elevado ou não serem comparticipadas pelo SNS.

De forma a tentar combater o desprovisionamento de medicamentos, a FR efetuava diariamente um pedido dos medicamentos esgotados, e caso fosse preciso, também contactava os fornecedores para saber informações de disponibilidade caso existissem.

3.4.2 Parafarmácias

Nos últimos anos, as parafarmácias têm gerado uma grande concorrência direta com as farmácias. Muitas das parafarmácias pertencem a grandes superfícies comerciais, o que lhes permite a terem preços mais acessíveis por efetuarem encomendas aos fornecedores em maior quantidade. Com preços mais reduzidos, as parafarmácias são mais atraentes para os consumidores.

Desde que o Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto foi aprovado, tornou-se possível a comercialização de MNSRM fora do âmbito das farmácias.⁴ Muitas farmácias na zona de Coimbra, como a FR, têm sofrido com esta decisão, pois muitos utentes optam por obter MNSRM em estabelecimentos com preços mais acessíveis, diminuindo a quantidade de pessoas que se deslocam à farmácia. No entanto, é de valorizar a qualidade do atendimento, do aconselhamento farmacêutico especializado e da disponibilidade de MSRSM presente nas farmácias comunitárias. Apesar dos MNSRM serem de venda livre, estes possuem também efeitos secundários, sendo que a sua dispensa deve ser feita com cuidado, tomando especial atenção à medicação que o utente já está a tomar.

4 Casos Práticos

Caso I

Uma jovem de 20 anos veio à farmácia e queixou-se de formigueiro nos lábios e tem a sensação da presença de uma bolha. Após inspeção, a bolha não é visível. Podendo tratar-se de um caso precoce de herpes labial, questionei a utente se recentemente esteve em contacto com uma pessoa que sofra de herpes, ao qual respondeu que não. No entanto, podia-se tratar à mesma de um caso de herpes pois as vesículas podiam estar numa fase inicial.

De forma a não se recorrer já a um antiviral como a aciclosina, pois podia não ser efetivamente herpes labial, recomendei um bálsamo labial à base própolis, Prozalips®. Devido a ter na sua composição 6% de propólis, este bálsamo apresenta propriedades antivirais, calmantes, regeneradoras, servindo assim para prevenir ou como complemento no tratamento do herpes labial. Recomendei-lhe o uso de 3 a 6 vezes por dia.

No final do atendimento, avisei a utente de que caso a situação agravasse devido ao aparecimento de outros sintomas de herpes labial, como o aparecimento de vesículas, que regressasse à farmácia pois ia necessitar de outra abordagem.

Caso II

Utente do sexo feminino ligou para a farmácia a dizer que o seu filho tinha batido com os dentes da frente, e desde aí tem sentido dores na boca apesar de os dentes parecerem normais. Refere que o seu filho é asmático e pergunta se pode tomar ibuprofeno 400 para aliviar as dores até a ida ao dentista.

Primeiramente perguntei a idade do filho, ao qual me respondeu que tinha 13 anos. De seguida avisei de que os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como por exemplo o ibuprofeno não são aconselhados em doentes asmáticos pois podem desencadear quadros de broncoespasmo, de angioedema ou de urticária.⁵

Deste modo, recomendei a toma de paracetamol 500, uma vez que é mais seguro em doentes asmáticos, e avisei que o seu filho fosse visto o mais rápido possível por um dentista, porque apesar dos dentes parecerem normais, pode existir uma fratura interna.

Caso III

Um utente do sexo masculino dirige-se à farmácia para pedir um suplemento para a sua mãe. Diz que recentemente a sua mãe teve uma apendicite e fez uma cirurgia para remover o

apêndice. Diz que se encontra muito fraca com falta de energia e com falta de apetite. Refere também que é diabética e tem tido afrontamentos devido à menopausa.

Tendo em conta a situação da pessoa, recomendei suplemento alimentar à base de Geleia Real, Arkoreal® Geleia Real Forte Plus Sem Açúcar. Esta substância é o alimento exclusivo da abelha real, que lhe é fornecida durante a vida toda. Ela possui uma ação energizante, melhora a capacidade muscular, diminui a fadiga e regula o apetite. Além disso também tem propriedades imunomoduladoras, anti-inflamatórias e atividade estrogénica, ajudando na gestão dos sintomas de menopausa. Como a senhora também tinha tido uma cirurgia recentemente, a geleia real também é benéfica pois ajuda no processo de cicatrização, com um leve poder antibacteriano. No final, avisei para que a senhora avisasse o seu médico do começo da toma do suplemento.

Caso IV

Um jovem de 16 anos dirige-se à farmácia a queixar-se de que a sua cara apresenta manchas vermelhas, está sensível e sente os seus lábios e bochechas muito secas. Perguntei-lhe se estava a tomar alguma medicação e disse-me que estava a tomar isotretinoína para o tratamento da acne, o que pode estar associado aos sintomas que tem. Iniciou a medicação há 2 meses e não tinha tido ainda nenhum efeito secundário.

De acordo com o que o jovem transmitiu, e como este caso aconteceu em abril, ele iniciou o tratamento no mês de fevereiro, onde a radiação solar ainda não era tão forte, sendo que esta em abril já se encontra mais acentuada, daí o aparecimento das manchas vermelhas e sequidão.

Devido aos sintomas que apresentava, recomendei-lhe evitar exposição solar, um bálsamo labial hidratante (Uriage® Bariéterm-CICA), e usar um creme hidratante facial com proteção solar SPF50 (Cerave® Facial Moisturising Lotion with SPF50). Além disso, adverti para uma boa hidratação e não tomar banho com água muito quente.

Caso V

Uma utente de 60 anos dirige-se à farmácia para levantar a sua medicação habitual. Durante o atendimento refere que ultimamente tem tido muitas dores musculares, cansando-se facilmente. Pergunto-lhe onde a dor é mais intensa e diz-me que sente mais nas pernas, acrescentando que participou numa caminhada há duas semanas e que ainda não recuperou totalmente do esforço. Com isto, pergunto-lhe se algum dos seus medicamentos tinha sido

alterado recentemente, ao qual me responde que o medicamento para o colesterol tinha sido alterado há cerca de um mês. Ao analisar a receita, verifico que o medicamento novo era uma estatina de alta intensidade, rosuvastatina, sendo que anteriormente a utente tomava uma de baixa intensidade, a sinvastatina. As Estatinas são inibidoras da redutase da HMG-CoA, enzima que converte a HMG-CoA em mevalonato, impedindo assim uma rápida biossíntese do colesterol. Sabendo que um dos efeitos secundários mais frequentes das Estatinas é mialgias, explico à utente que as dores que tem sentido podem ser devido à medicação que foi alterada pelo médico, e que apesar de serem do mesmo grupo farmacoterapêutico, a que está a tomar atualmente é mais potente. De forma a diminuir as dores que tem sentido, recomendei um suplemento à base de Q10 (BioActivo® Q10 Forte 100mg), pois esta coenzima está presente em níveis reduzidos em pessoas que tomam Estatinas, devido a esta ser um produto intermediário na conversão de HMG-CoA em mevalonato. Além disso, expliquei a necessidade de informar o médico, para que este avalie a situação e faça alterações caso necessário.^{6; 7; 8; 9}

5 Considerações Finais

Pela experiência que obtive ao longo de quatro meses na Farmácia Rocha, consegui consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação académica, proporcionando-me uma perspetiva prática sobre a realidade da profissão farmacêutica nas farmácias comunitárias. Além disso, tive a oportunidade de perceber o quão importante é Farmácia Comunitária como um lugar de proximidade e confiança para os utentes. É de reforçar a importância do farmacêutico como agente de saúde pública em melhorar a literacia em saúde na população.

Considero o meu estágio como uma experiência enriquecedora, não só a nível profissional, como também pessoal. Agradeço à Farmácia Rocha pela minha formação, na ajuda que me forneceram ao longo do estágio e pelos conhecimentos que adquiri.

6 Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - N° 30-NGE-00-010-02 - Preparação Individualizada de Medicação. **Norma Geral**. 2018) 9–10.
2. **Programa de Troca de Seringas – SNS** - [Consult. 7 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/11/11/programa-de-troca-de-seringas-2/>
3. **SICAD** - [Consult. 7 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.sicad.pt/PT/Intervencao/RRMDMais /SitePages/Programas.aspx>
4. INFARMED - Legislação Farmacêutica Compilada Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto. [s.d.].
5. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento: Brufen** [Consult. 10 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
6. **BioActivo Q10 Forte 100 mg – Coenzima Q10 | Energia** [Consult. 10 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.pharmanord.pt/produtos/bio-quinone-q10-forte-100-mg>
7. INFARMED - **Recomendações Terapêuticas: Estatinas** [Consult. 10 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/ESTATINAS.pdf/0046f330-424e-49bc-a9a9-c4014b6d0144>
8. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento: Sinvastatina Alter** [Consult. 10 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
9. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento: Crestor** [Consult. 10 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

CAPÍTULO II

Relatório de Estágio no INFARMED, I.P.

Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde (DATS)



Sob orientação da Dra. Mariane Lucas Correia Cossito

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CATS – Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde

DATS – Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – INFARMED, I.P

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MR – Medicamento de Referência

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SiNATS – Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologia de Saúde

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I Introdução

Para além do estágio em Farmácia Comunitária, os estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) têm a oportunidade de realizar outro estágio curricular num setor farmacêutico diferente. Deste modo, optei por efetuar o meu segundo estágio no INFARMED, I.P – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de saúde, antes denominado Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, I.P. O INFARMED é uma entidade pública de natureza especial, de acordo com a legislação em vigor. Está integrado na administração indireta do Estado, possuindo autonomia administrativa, financeira e patrimonial.

O INFARMED possui várias Direções que operam em sintonia entre si, estando entre as possíveis opções para os alunos de MICF a Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM), Direção de Produtos de Saúde (DPS), Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) e Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Optei pela DATS, dado que envolve conhecimentos numa área que teve relativamente pouca incidência na minha formação académica. Além disso, nos últimos anos a DATS evoluiu de forma significativa a nível da Avaliação das Tecnologias de Saúde, em particular com o estabelecimento do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS). Trata-se de um sistema que visa melhorar a saúde e qualidade de vida dos cidadãos, sustentabilidade do sistema de saúde, eficiência de recursos, monitorização de tecnologias, redução de desperdícios, inovação e acesso justo às tecnologias.¹

A execução deste relatório teve como base o estágio curricular que realizei no INFARMED, na DATS, em Lisboa, de 2 de maio a 28 de julho de 2023, sob a orientação da Dra. Mariane Cossito. Este contém uma contextualização breve e de seguida uma análise SWOT.

2 O INFARMED

2.1 Objetivo

Em 1993, o INFARMED foi criado, tendo como objetivo regular e supervisionar todos os setores dos medicamentos de uso humano, bem como dos produtos de saúde, de acordo com os mais altos padrões de proteção da saúde pública. Pretende também assegurar que os profissionais de saúde e cidadãos tenham acesso a medicamentos e produtos de saúde seguros, eficazes e de alta qualidade. Deste modo, é uma agência reguladora de excelência, valorizando a sua contribuição e inspirando confiança tanto no sistema de saúde quanto na sociedade. O

INFARMED exerce as responsabilidades do Ministério da Saúde, supervisionado e orientado pelo próprio ministro da saúde. De forma sucinta, é possível definir o INFARMED em cinco pilares: Inovação; Confiança; Competência; Integridade; Cooperação.

Na Figura seguinte estão presentes as áreas de atuação do INFARMED, de forma a cumprir a sua missão e objetivos.



Figura I Áreas de atuação do INFARMED, I.P.²

2.2 Organização

O INFARMED é composto por um Órgão de direção, constituído pelo Conselho Diretivo, um órgão de fiscalização, o Fiscal Único, o Conselho Consultivo e as Comissões Técnicas. Integram também a estrutura do INFARMED as suas 12 unidades orgânicas e 14 unidades flexíveis, como se pode visualizar na seguinte Figura.²

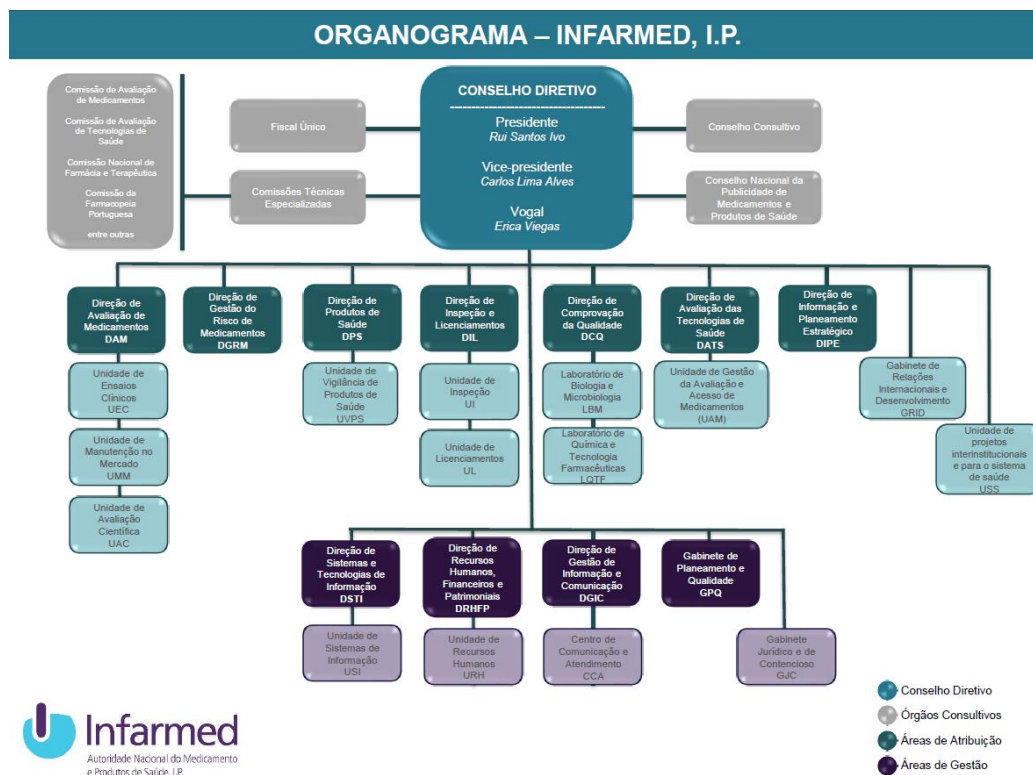


Figura 2 Organograma do INFARMED, I.P.⁵

3 Análise SWOT

De forma a analisar e realçar os pontos fulcrais do meu estágio curricular na DATS, irei aplicar a análise SWOT para avaliar os Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*), justificando cada ponto presente.

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Plano de Estágio

No início do meu estágio na DATS foi-me apresentado um programa de formações que decorreu ao longo das primeiras duas semanas, com o intuito de ter uma visão geral do INFARMED e entender melhor qual a função da DATS no ciclo de vida do medicamento. Tive a oportunidade de participar em formações como “Avaliação Farmacoterapêutica”, “Formação do Preço”, “Monitorização e efetividade” e “Avaliação Farmacoeconómica”. Todas as formações foram apresentadas com elevado profissionalismo e considero-as um forte ponto positivo devido ao significativo carácter construtivo das mesmas, tendo em conta a falta de formação nesta área durante o meu percurso académico.

3.1.2 Atividades Desempenhadas

Considero que as formações imprescindíveis para o meu estágio foram a “Avaliação farmacoterapêutica” e “Avaliação Farmacoeconómica”, dado que a principal atividade que realizei passou por exclusões de comparticipação de embalagens teste de medicamentos genéricos e não genéricos de ambulatório. Tem como base a Deliberação n.º 810/2021, que determina que as embalagens de teste terapêutico podem ser consideradas não essenciais, desde que não se verifiquem os seguintes pontos:

- Necessidade de titulação de dose (exigida pelo RCM);
- Medicamentos de margem terapêutica estreita;
- Sempre que o RCM explicita necessidade de monitorização de início da terapêutica.³

Para além do acima referido, é essencial ter vários fatores em conta, como as alternativas existentes no mercado comparticipadas, a duração do tratamento, o número de consumos nos últimos doze meses, entre outros. Após decisão tomada, procede-se à elaboração de uma proposta, sendo posteriormente revista e analisada por um membro da DATS.

Para além desta atividade, realizei a autorização de comparticipação de medicamentos genéricos de uso ambulatório. Trata-se de um processo mais complexo e detalhado onde é preciso um ponto de vista farmacoterapêutico e económico. Primeiramente procede-se à identificação de um medicamento de referência (MR), e caso este não esteja comparticipado, selecionamos outro para medicamento comparador. De seguida, são avaliados vários requisitos em relação ao MR, como por exemplo as indicações terapêuticas aprovadas. Feito isto, elabora-se uma proposta onde primeiramente é feita a avaliação farmacoterapêutica e, de seguida, a proposta é enviada para um dos economistas integrantes da equipa que procede à avaliação do ponto de vista farmacoeconómico.

De entre outras tarefas realizadas, considero as referidas anteriormente como as principais e mais enriquecedoras para o meu estágio, visto que foram verdadeiramente vantajosas para compreender a complexidade de fatores a ter em consideração para a comparticipação e descomparticipação de um medicamento de uso ambulatório. É necessário ter uma visão abrangente, tendo em conta o foco económico, terapêutico, social e ético.

3.1.3 Equipa da DATS

No início do meu estágio foi-me apresentado uma equipa multifuncional, proativa, focada e determinada em alcançar os melhores objetivos possíveis. Existe um excelente espírito de

equipa, sendo esta muito próxima e amigável, proporcionando um saudável ambiente de trabalho. Sempre senti que as dúvidas que me surgiram podiam ser esclarecidas e considero que o ambiente na DATS só beneficiou o meu estágio.

3.1.4 Contacto com Titulares de AIM

Devido às atividades referidas previamente, o contacto com titulares de AIM era um ato constante. Após as elaborações das propostas, caso não fosse de agrado para os titulares, estes podiam contestar apresentando os seus argumentos. Desta forma, foi-me dada a oportunidade de estar em contacto com diversos titulares de AIM, apresentando as diversas razões para o sentido de decisão que a DATS tinha tomado.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Duração do Estágio

Apesar do estágio apresentar uma duração estabelecida de três meses, considero um ponto negativo devido às diversas funções que a DATS desempenha. Para um estágio com esta complexidade, seria benéfico aumentar a duração do mesmo de modo a ser possível contactar com um maior número de atividades, bem como poder ter mais autonomia na sua realização. Devido ao tempo reduzido, apenas trabalhei com medicamentos de uso ambulatorio, uma vez que os medicamentos para uso hospitalar requerem uma análise mais profunda e cuidadosa.

3.2.2 Não participação em reuniões

Ao longo do meu estágio, considero que seria benéfico a participação em reuniões, de forma a enriquecê-lo e adquirir uma visão mais alargada do funcionamento da DATS.

A Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) é uma comissão especializada na formulação de opiniões e sugestões, na avaliação de estudos económicos e na proposição de ações pertinentes para os interesses da saúde pública e do SNS em relação a tecnologias de saúde, dentro do âmbito do SiNATS. Esta comissão está articulada funcionalmente com a DATS e semanalmente, a Comissão Executiva da CATS realiza uma reunião composta por várias pessoas qualificadas em áreas das ciências farmacêuticas, médicas e económicas.⁴ No entanto, não tive a oportunidade de participar em nenhuma das reuniões organizadas pela Comissão Executiva da CATS, o que tornaria o meu estágio mais completo.

3.2.3 Equipamento fornecido

Apesar de não tão relevante, o *hardware* que me foi fornecido possuía algumas incapacidades. O portátil que usei ao longo do estágio apresentava uma *performance* reduzida ao executar certas tarefas, dificultando o seu progresso. Tendo como exemplo o atendimento de chamadas para reuniões, pois devido à sua morosidade, a chamada não era atendida ou apenas me era possível após algum tempo entrar na reunião.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Possibilidade de estagiar no INFARMED

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, dentro do seu plano curricular para estudantes de MICEF, permite que no último ano, para além de farmácia comunitária e hospitalar, os alunos possam escolher um estágio em outro setor farmacêutico. Isto deve-se ao estabelecimento de vários protocolos entre a FFUC e várias entidades, incluindo o INFARMED. Agradeço à FFUC por dar aos estudantes um vasto leque de opções, de forma a proporcionar um estágio mais personalizado e ao agrado de cada um.

3.3.2 Ponto de vista de uma Entidade Regulamentar

Com a oportunidade de poder estagiar na DATS no INFARMED, pude obter uma perspetiva diferente do ciclo do medicamento, principalmente aprender de uma forma mais detalhada o processo de participação dos medicamentos em Portugal. Considero como uma oportunidade, pois no futuro caso tenha a possibilidade de trabalhar numa Indústria Farmacêutica, irei ter uma visão mais abrangente e completa.

3.4 Ameaças

3.4.1 Pressão Externa

O INFARMED como Agência Reguladora do Medicamento em Portugal sofre uma constante pressão de várias entidades externas. Sendo responsável pelo financiamento e avaliação do acesso de tecnologias de saúde, as decisões tomadas pelo INFARMED enfrentam constantes pressões por parte do Estado, Indústria Farmacêutica e da sociedade.

3.4.2 Recursos Humanos

O INFARMED tem dificuldades de recrutamento e na retenção dos recursos humanos. Consequentemente, existe um número reduzido de colaboradores para o enorme número de

tarefas e necessidades da entidade reguladora, resultando numa sobrecarga do trabalho individual, para que se cumpram os prazos estabelecidos.

O INFARMED pretende melhorar esta barreira com o desenvolvimento dos seus colaboradores, através da sua formação e atualização técnica, aumentando a eficiência e agilidade profissional.²

4 Considerações Finais

Considero que o meu estágio no INFARMED foi uma experiência bastante enriquecedora onde me foi possível compreender a relevância das atividades realizadas por esta entidade, principalmente no processo de comparticipação de medicamentos. Foi um desafio pois a área de farmacoeconomia era-me pouco familiar devido à falta de formação no meu percurso académico. Após três meses integrado numa equipa que esteve sempre disposta a ajudar e com um plano de estágio direcionado na minha formação, pude desenvolver capacidades ao nível da área regulamentar portuguesa e a sua perspetiva no financiamento do Medicamento. Também melhorei várias competências, como por exemplo o trabalho em equipa e organização, devido ao constante trabalho e prazos a cumprir.

Assim, posso concluir que o estágio me beneficiou de forma significativa, quer a nível pessoal, quer profissional, onde desenvolvi novas competências e fiquei com uma perspetiva da função do farmacêutico numa autoridade regulamentar e a sua versatilidade como profissional de saúde.

5 Bibliografia

1. INFARMED - AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO - SISTEMA NACIONAL SINATS. 2014).
2. INFARMED - AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, Conselho Diretivo - Plano Estratégico Infarmed, I.P. 2020-2022. 2020).
3. **Deliberação n.º 810/2021 | DR** [Consult. 17 ago. 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/deliberacao/810-2021-168561406>
4. **Diário da República, 2.ª série-N.º 72-13 de abril de 2016** [Consult. 13 ago. 2023]. Disponível em: <https://files.dre.pt/2s/2016/04/072000000/1209712099.pdf>
5. INFARMED - AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE - **Organograma - Infarmed, I.P. (2023)** [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1269448/Organograma/f2d3a25c-1d5b-94f1-da67-fe4e36c1fb26>

CAPÍTULO III

Monografia

“Near-infrared Photoimmunotherapy for solid cancers: A combined selective cell killing and immune activation therapy”



Sob orientação do Professor Doutor Ricardo António Esteves de Castro

Abstract

Near-infrared (NIR) photoimmunotherapy (PIT) is a recent highly specific phototherapy for cancer cells. It is based on the injection of a conjugate of a photosensitizer, IRdye700DX (IR700) and a monoclonal antibody (mAb), which targets an antigen expressed on the surface of the cancer cell. After the binding of the conjugate to antigen, exposure to NIR light activates the photosensitizer, inducing a strong selective cytotoxic effect in tumor cells. This photochemical reaction triggered by NIR radiation leads to immunogenic cell death (ICD), which promotes the release of tumor-associated antigens (TAAs) and activation of the immune system.

The present work aimed to explain in detail the mechanism of NIR-PIT, analyze its potential in the treatment of solid tumors, resorting to the research of several studies carried out, such as pre-clinical studies, clinical trials, and existing options in the market. Their difficulties and ways of overcoming them were also assessed, as well as future perspectives.

Based on the analysis carried out, NIR-PIT is a promising therapy in the treatment of solid tumors, not only because of its selective action, but also because of its ability to activate the immune system. It is an innovative therapy that, due to its promising results, could become a first-line treatment.

Keywords: photoimmunotherapy; IRdye700DX; monoclonal antibody; immune system; solid tumors.

Resumo

Near-infrared (NIR) photoimmunotherapy (PIT), ou seja, fotoimunoterapia com uma radiação próxima do infravermelho, trata-se de uma fototerapia recente altamente específica para células cancerígenas. Consiste na injeção de um conjugado de um composto fotossensível, *IRdye700DX (IR700)* e um anticorpo monoclonal (mAb), que possui como alvo um antigénio expresso à superfície da célula cancerígena. Após a ligação do conjugado ao antigénio, a exposição a uma radiação perto do infravermelho ativa o composto fotossensível, induzindo efeitos citotóxicos fortemente seletivos em células tumorais. Esta reação fotoquímica desencadeada pela radiação NIR leva a uma morte celular imunogénica (ICD), que promove a libertação de antigénio associados ao tumor (TAAs) e ativação do sistema imune.

O presente trabalho teve como objetivo explicar de uma forma detalhada o mecanismo de *NIR-PIT*, analisar o seu potencial no tratamento de tumores sólidos, recorrendo à pesquisa de vários estudos realizados, como estudos pré-clínicos, ensaios clínicos e opções existentes no mercado. Também foram avaliadas as suas dificuldades e forma de as ultrapassar, bem como as perspetivas futuras.

Pela análise realizada, *NIR-PIT* é uma terapia promissora no tratamento de tumores sólidos, não só pela sua ação seletiva, como também pela capacidade de ativar o sistema imune. É uma terapia inovadora que, devido aos seus resultados promissores, se poderá tornar num tratamento de primeira linha.

Palavras-chave: fotoimunoterapia; IRdye700DX; anticorpo monoclonal; sistema imune; tumores sólidos.

List of Abbreviations

AEs – Adverse Events

AF790 – Alexa Fluor 790

APC – Antibody-photoabsorber Conjugate

ATP – Adenosine Triphosphate

BC – Bladder Cancer

CC – Cholangiocarcinoma

CEA – Carcinoembryonic Antigen

CTL – Cytotoxic T Lymphocytes

DAMPs – Danger-associated Molecular Patterns

DCs – Dendritic Cells

DLL3 – Delta-like Protein 3

EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor

EPR – Enhanced Permeability Retention

GFP – Green Fluorescent Protein

GPCI – Glypican-I

GPR87 – G Protein-coupled Receptor 87

HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

HMGB1 – High Mobility Group Box I

HNC – Head and Neck Cancer

HNSCC – Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

Hsp70 – Heat Shock Protein 70

Hsp90 – Heat Shock Protein 90

ICAM-1 – Intercellular Adhesion Molecule-1

ICD – Immunogenic Cell Death

IL-12 – Interleukin-12

IL-15 – Interleukin-15

IL-2 – Interleukin-2

IR700 – IRdye700DX

mAb – Monoclonal Antibody

MFD – Maximum Feasible Dose

MHC – Major Histocompatibility Complex

MHLW – Ministry of Health, Labour and Welfare

MIBC – Muscle-invasive Bladder Cancer

MPM – Malignant Pleural Mesothelioma

MTD – Maximum Tolerated Dose

NIR – Near-infrared

NIR-PIT – Near-infrared Photoimmunotherapy

NK – Natural Killer

NMBIC – Non-muscle-invasive Bladder Cancer

ORR – Objective Response Rate

PC – Pancreatic Cancer

PDI – Programmed Cell Death Protein 1

PD-L1 – Programmed Cell Death Protein 1 Ligand

PDPN – Podoplanin

PDT – Photodynamic Therapy

PIT – Photoimmunotherapy

PMDA – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

PS – Photosensitizer

PSMA – Prostate-specific Membrane Antigen

RFP – Red Fluorescent Protein

SCC – Squamous Cell Carcinomas

SCLC – Small Cell Lung Cancer

SUPR – Superenhanced Permeability and Retention

TAAs – Target Tumor Associated-antigen

Th1 – T Helper type 1

TNBC – Triple Negative Breast Cancer

Trop-2 – Tumor-associated Calcium Signal Transducer 2

TURBT – Transurethral Resection of Bladder Cancer

UCC – Urothelial Cell Carcinomas

VEGFR-2 – Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

I Introduction

Over the past years, cancer has captured significant attention as the primary area of research, with resolute scientists and experts wholeheartedly striving to find effective solutions for its cure. The current main cancer therapies available today, such as surgery, chemotherapy, and radiation therapy, have represented an important breakthrough in the field of oncology. Unfortunately, they come with several drawbacks and limitations.¹

Solid tumors present a complex obstacle in cancer treatment. They exhibit a diverse range of characteristics, making them challenging to tackle. Moreover, they often show resistance to traditional treatment methods, which adds to the difficulty. Additionally, their location within the body can limit accessibility for effective therapies. As a result, exploring and developing alternative therapeutic approaches that can enhance treatment outcomes while minimizing undesirable side effects is crucial. By doing so, we can address the pressing need for more effective strategies in the battle against cancer.²

One new approach for cancer treatment is near-infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT). This consists of a selective therapy that targets specifically cancer cells¹, without affecting healthy tissues and organs³. Besides that, it also activates the host immune response. As the name suggests, it is a light-sensitive treatment, which involves the administration of a conjugate comprising a photosensitizer⁴ water-soluble, near-infrared silicon-phthalocyanine derivative called IRdye700DX (IR700) and a monoclonal antibody (mAb) that specifically recognizes an antigen expressed on the surface of cancer cells.¹ Irradiating NIR light then activates the photosensitizers, leading to photochemical transformations of the antibody-photoabsorber conjugate (APC) resulting in rapid immunogenic cell death (ICD).⁵

2 Principles of Photoimmunotherapy

Photoimmunotherapy (PIT) is an innovative approach that combines immunotherapy and the principles of photodynamic therapy (PDT).³ PDT serves as the foundation for photoimmunotherapy, an approach that combines a photosensitive compound (photosensitizer, PS), visible light, and tissue oxygen. None of these components individually pose toxicity to cells or tissues. PDT operates by activating a light-absorbing compound, triggering a sequence of events that rapidly induce cell apoptosis.⁶ However, the delivery of the photosensitizer in PDT lacks specificity for tumors, which can lead to off-target effects and potential toxicity to healthy skin cells.⁷ PIT offers not only the benefits of traditional PDT but also exhibits the precise targeting capabilities of antibodies.⁸

NIR-PIT stands apart from conventional cancer therapies by virtue of its ability to selectively eliminate cancer cells while simultaneously triggering the host's anti-tumor immune response. As a result, PIT has the capability to address both residual tumors and metastases. This therapy involves an antibody to which a photoabsorbing chemical, photosensitizer, is attached.⁹ In 2017, the first human phase I/IIa multicenter study of NIR-PIT using a cetuximab-IR700 conjugate (cetuximab sarotalocan sodium; RM1929) was successfully concluded. The study focused on patients with inoperable head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), specifically targeting the Epidermal growth factor receptor (EGFR). Following this achievement, a "fast-tracked" global phase 3 clinical trial began in 2019 and is projected to be finalized by 2024.¹⁰

The mechanism of PIT consists of the intravenous injection of the antibody-photoabsorber conjugate, subsequently reaching the tumor site. At the tumor site, the APC will leak through permeable vessels and bind to the specific target on the surface of cancer cells. After that, the application of NIR light selectively triggers rapid tumor cell death, thereby accomplishing highly targeted tumor therapy while minimizing damage to normal tissues.¹¹ In contrast to conventional therapies, PIT preserves the host's antitumor immune response and even activates the specific antitumor immune response. PIT induces ICD, resulting in the rapid release of tumor-specific antigens and danger signals related to membrane injury. This process attracts dendritic cells, which migrate to the tumor site and present tumor-specific antigens. Consequently, tumor-specific T cells are activated, leading to their proliferation and mediating tumor cell death.¹² Hence, PIT effectively addresses the challenges of inconsistent or insufficient delivery encountered in traditional antibody therapy. Moreover, PIT offers the advantage of not being limited by treatment frequency, as repeated sessions can be employed as an effective strategy to overcome the limitations of antibody therapy.¹³

3 Photoimmunoconjugates

3.1 Photosensitizers

Photosensitizers play a crucial role in photoimmunotherapy since they contribute to the target selectivity of killing cancer cells and inducing cytotoxic effects upon light exposure.¹⁴ They have specific properties which allow them to absorb light energy and then undergo photochemical reactions, leading to cell death and tumor destruction.¹⁴

To choose the right photosensitizer, we need to consider different characteristics. They need to have reactive groups so they can attach to the monoclonal antibody, it is more

advantageous if they are mono-reactive to avoid cross-linkage, which refers to the connection of two or more antibody molecules through the dye bridge.⁷ Furthermore, it is crucial for the photosensitizers used in PIT to be hydrophilic. This helps prevent their aggregation on the antibody.¹⁵

Porphyrins are unique compounds that are commonly found in nature. Porphyrin photosensitizers have a strong absorption band known as the "Soret" band, centered around 400 nm. Additionally, there is a band (Q band) between 600 and 800 nm that can be utilized for PIT treatment. Porphyrin-based PIT involves the accumulation of these compounds in tumors, where they can generate cytotoxic singlet oxygen upon exposure to specific wavelengths of light. Importantly, porphyrins demonstrate a preferential localization within tumors and exhibit minimal toxicity in the absence of light (referred to as dark toxicity).¹²

One porphyrin-based distinguishable photosensitizer that has shown significant promise in NIR-PIT is IR700, a near-infrared silicon phthalocyanine-dye.⁹ It has various properties that make it a first-line choice in PIT.

First and foremost, it is photoactivated at a wavelength of 690 nm, which is non-ionizing, dealing no damage to DNA and normal cells. Simultaneously, a wavelength of 690 nm deeply permeates the tissue, effectively reaching the intended tumor site at a depth of a few centimeters.¹

Moreover, the dye demonstrates cytotoxicity exclusively when exposed to deep-penetrating 690 nm light. This cytotoxic effect occurs after the dye has bound to the target antigen on malignant cells. As a result, this targeted approach offers highly specific cytotoxicity, effectively sparing surrounding healthy cells from harm.¹² Also, it is highly hydrophilic compared to other photosensitizers¹⁶ and does not possess any inherent phototoxic or biotoxic properties. Thus, unbound IR700 that dissociates from the APC is considered safe and can be easily eliminated through urine excretion.¹

3.2 Monoclonal Antibodies (mAbs)

Although most monoclonal antibodies possess limited independent anti-tumor activity, their clinical effectiveness in combating tumors has been achieved through the process of conjugating mAbs with diverse effector molecules. These conjugates facilitate tumor cell death by inducing a response after the binding and internalization of the antibodies. Effector molecules encompass a variety of substances, such as photosensitizers, cytotoxic drugs, immunotoxins, and radionuclide agents.¹⁷

Initially, NIR-PIT was created to target on cells that express EGFR, human epidermal growth factor receptor-2 (HER2), and prostate-specific membrane antigen (PSMA).^{8; 18} As time went on, the application of NIR-PIT was broadened to target a variety of other transmembrane proteins, by using mAbs to specifically bind to these antigens.⁵

The process of tumor targeting using antibodies involves several stages, including circulation and clearance from the bloodstream, diffusion, or convection into large tumors or micrometastases, binding and subsequent release of the antigen, as well as the metabolism of antigen/antibody complexes.¹⁹

Monoclonal antibodies are commonly used due to their remarkable selectivity and specificity. The ones used for tumor targeting, are precisely engineered to target tumor-associated-antigens (TAAs) or overexpressed receptors on cancer cells, making them invaluable tools in photoimmunotherapy. This improves therapeutic outcomes and minimized off-target effects.^{17; 20}

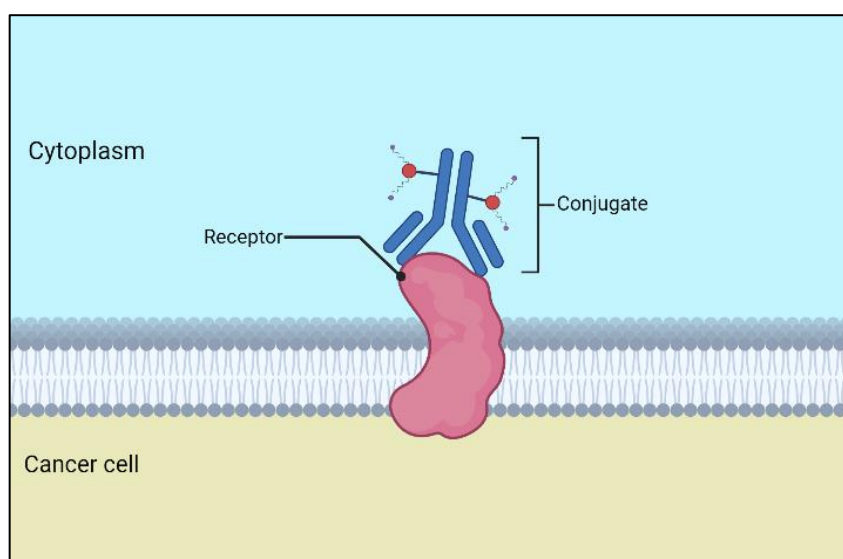


Figure 1 Scheme of the antibody-photosensitizer conjugate (APC) bound with its target receptor⁷⁵

Two very important concepts are affinity and avidity.²¹ Affinity is the measure of strength in the binding interaction between a single antigen and a specific region of the mAb. On the other hand, avidity represents the combined strength resulting from multiple affinities derived from multiple binding interactions. Avidity is often referred to as functional affinity due to its comprehensive nature.^{19; 21} The high binding affinity exhibited by mAbs further enhances their utility in photoimmunotherapy. The strong affinity between mAbs and their target antigens ensures efficient targeting and binding of the APC to the tumor cells. This tight interaction

maximizes the uptake of the conjugate by tumor cells, increasing the likelihood of effective photoactivation and subsequent cytotoxic effects. The high affinity of mAbs for their targets also contributes to prolonged retention and enhanced accumulation of the conjugate within the tumor, promoting sustained therapeutic effects.²²

Circulation and stability of mAbs also ensure the successfulness of PIT. A prolonged retention in circulation, increases the efficacy of a conjugate, because it permits more tumor accumulation. Monoclonal antibodies with a fast clearance and high hepatic accumulation are less effective.^{18; 23} The mAbs in circulation need to be stable to maintain the integrity of the APC until it reaches the tumor site.²⁴

4 Cytotoxicity Mechanism

Upon light exposure, under conditions characterized by hypoxia or an abundance of electron donors, IR700 undergoes photochemical ligand reactions that release its hydrophilic side chains, causing the remaining molecule to become highly hydrophobic.²⁵ This chemical transformation leads to the formation of a Z-stack multimer composed of silicon phthalocyanine IR700 rings or the aggregation of APCs or APC-antigen complexes, suppressing IR700 fluorescence. The photochemical ligand release reaction induces physicochemical alterations within the APC-antigen complex, which subsequently compromises cell membrane integrity by damaging transmembrane target proteins.^{1; 8; 26}

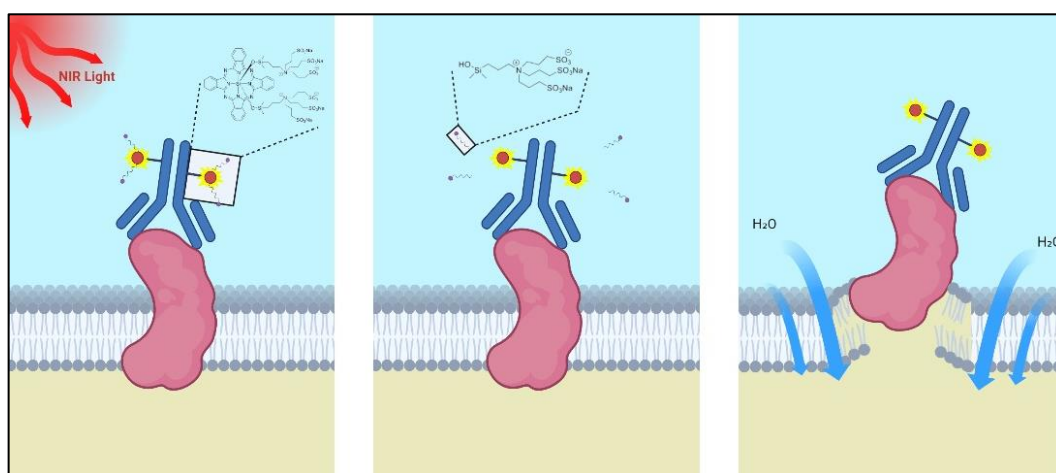


Figure 2 Scheme of cytotoxicity mechanism induced by NIR-PIT¹

Since the membrane of the cell is damaged, water begins to enter the cell, resulting in its swelling, expanding due to the influx of extracellular fluid. This rapid swelling exerts pressure on the membrane, leading to ruptures and tears. Thus, intracellular contents are released into the extracellular space because of these membrane disruptions. The induction of chemical and

physical damage, leading to rapid cellular swelling and disruption of the cell membrane, are characteristic of ICD.²⁷ Also, the injury to the cell membrane triggers the activation and release of Danger-associated molecular patterns (DAMPs), including heat shock proteins 70 and 90 (Hsp70 and Hsp90, respectively), as well as pro-apoptotic signaling molecules such as calreticulin, ATP, and HMGB1.²⁵ This activation facilitates the maturation of immature dendritic cells (DCs), which initiate the host immune response against the antigens released from the dying cancer cells.²⁷

5 Immune response activation

Immunogenic cell death promotes the maturation of immature DCs near the tumor site, increasing the expression of costimulatory markers, such as CD80, CD40, CD86, and HLA-DR.³ Then, DCs stimulate cancer-specific naive T cells, specially CD8+T, by presenting antigens from dying tumor cells.²⁸ This leads to their proliferation and cell-mediated cancer cell killing.³ A study suggests that interleukin-12 (IL-12) also has increased production in DCs in NIR-PIT-killed tumor cells. IL-12 is a cytokine that has significant value in driving the differentiation of T helper type 1 (Th1) cells and plays a crucial role in immune response against tumors.²⁷ Although cancer-targeted NIR-PIT may not immediately eliminate all cancer cells within a tumor, the host immune response has demonstrated the capability to eradicate a substantial portion of the remaining cells.¹

However, for successful tumor eradication, it is crucial to have a sufficient presence of cancer-specific T cells within the tumor microenvironment. Even if an adequate number of T cells that react to cancer cells are generated, cancer cells can still evade host immunity through mechanisms such as MHC class I down-regulation, programmed cell death protein 1 ligand (PD-L1) expression, or by facilitating the presence of immune-suppressor cells.⁹

6 Preclinical Studies

Currently, a lot of preclinical studies have researched the potentials of NIR-PIT for treatment of solid tumors. These studies were performed using tumor systems in immunodeficient mice, so there is no contribution of the host immune system to tumor control. Below is a list of studies categorized by different types of solid tumors.

6.1 Thoracic tumors

Thoracic tumors, which include lung cancer and malignant pleural mesothelioma (MPM), stand as the leading cause of cancer-related mortality worldwide, representing a significant global health concern.²⁹ Moreover, the lungs serve as the primary site for the spreading of distant metastases.³ The lungs and the thoracic cavity are very suitable for the use of NIR-PIT since it is easily transmitted through tissues with a large amount of air.³⁰

A pre-clinical study in a mouse model was done to evaluate the efficacy of NIR-PIT to prevent lung metastases. The *in vivo* mouse models of lung metastases consisted of a NIR-PIT target cell line that was altered to express HER2, Green Fluorescent Protein (GFP), and luciferase (an oxidative enzyme that produces bioluminescence). A cell line expressing Red Fluorescent Protein (RFP) was used as a non-target. The APC used was trastuzumab-IR700. The study concluded NIR-PIT decreased the GFP fluorescence, an indication of cell apoptosis, without harming non-targeted cells. Also, it exhibited substantial reductions in metastatic disease.³¹

Promising results were also achieved in another study that targeted Delta-like protein 3 (DLL3) in small cell lung cancer (SCLC). DLL3 is exclusively expressed in SCLC. Due to its unfavorable prognosis and limited treatment options, NIR-PIT is a promising therapy for SCLC. In this study, Rovalpituzumab-IR700 was injected in mice with SCLC xenograft and exposed to NIR-light. Upon exposure to NIR-light, the cells expressing DLL3 suffered rapid death, and adjacent healthy cells remained intact.³²

MPM also has a poor prognosis, and a targeted therapy is highly needed. In 2020, a group of scientists used an APC consisting of the anti-podoplanin antibody, NZ-1, and the photosensitizer IR700.³³ Podoplanin (PDPN) is a type-I transmembrane glycoprotein, which is overexpressed in some solid tumors, including MPM.³⁴ NIR-PIT was examined in real-time in both flank tumor and orthotopic mouse model. The results concluded that NIR-PIT was a promising therapy for treating MPM because there was a crucial decrease in tumor volume, a sign of a notable antitumor effect.³³

6.2 Urologic tumors

Urologic tumors are perfectly suited for NIR-PIT, since normally these types of cancer usually can be accessed through endoscopy, needles, or laparoscopy procedures.²⁰

Table I Candidate target molecules for bladder and prostate cancers in cancer cell-targeted NIR-PIT

Type	Target Molecules											
	EGFR	HER2	PSMA	CD44	PDPN	CD47	TROP2	PD-L1	GPR87	GPC1	Nectin 4	FGFR3
Bladder cancer	++	+		+	±	+	+	+	+	+	++	+
Prostate cancer	±		++	+		+	+	+		+		

Note: Reprinted from “Photoimmunotherapy (NIR-PIT) in Urologic Cancers.”, Fukushima, H.; Turkbey, B.; Pinto, P.A.; Furusawa, A.; Choyke, P.L.; Kobayashi, H., *Cancers* 2022, 14, 2996.

EGFR, epidermal growth factor receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor-2; PSMA, prostate-specific membrane antigen; PDPN, podoplanin; TROP-2, tumor-associated calcium signal transducer 2; PD-L1, programmed death-ligand 1; GPR87, G-protein-coupled receptor 87; GPC1, Glypican-1; FGFR3, fibroblast growth factor receptor 3; ++, high expression; +, moderate expression; ±, weak expression.

Bladder cancer (BC) is one of the most common cancers worldwide, and among men is the 4th most common cancer.³⁵ Roughly 50% of bladder cancers are initially detected when the cancer is limited to the inner layer of the bladder wall.³⁶ Bladder cancer is divided into two types, depending on the presence of muscle invasion of the bladder wall. It can be non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) or muscle-invasive bladder cancer (MIBC).²⁰ Most of the cases are NMIBC (around 70%).³⁷ Transurethral resection of bladder tumor (TURBT) followed by intravesical therapy stands as the most successful approach for managing NMIBC. TURBT serves two essential purposes: completely removing visible tumors and acquiring tumor specimens for subsequent histopathological analysis.³⁸ However, bladder cancer has a high recurrence rate due to small malignant lesions.³⁸

According to *Table I*, EGFR is overly expressed in bladder cancer, making it a potential therapeutic target for bladder cancer. This expression is accentuated in squamous cell carcinomas (SCC) of the bladder, which makes part of about 60% of urothelial cell carcinomas (UCC). A study from 2017 used the anti-EGFR antibody panitumumab conjugated with IR700, to target EGFR-expressing bladder cancer cells. It was analyzed *in vivo* in xenografts. According to the study findings, panitumumab alone, panitumumab-IR700 without NIR exposure, or NIR alone did not exhibit any effect on the cells. Panitumumab-IR700 with NIR exposure showed a substantial reduction in tumor growth, killing specifically EGFR-expressing bladder cancer cells.³⁷

A study led by Yang *et al.* used optical molecular imaging and NIR-PIT to target CD47, a promising target in the detection of BC.³⁹ CD47 is expressed in most bladder cancers yet is not expressed in healthy urothelium.²⁰ The focus of NIR-PIT in this case was to decrease, preferably inhibit, the odd of a recurrence, by killing small malignant lesions. Xenograft mouse models were used with a complete or partial bladder tumor resection. CD-47 targeted NIR-PIT used anti-CD47-Alexa Fluor 790.³⁸ Alexa Fluor 790 (AF790) is a dye characterized by having a strong fluorescence intensity and a good light stability.⁴⁰ After the tumor had recurred,

the xenograft model received NIR-PIT therapy, which was successfully concluded since there were no recurrences. Yang *et al.* concluded that NIR-PIT combined with optical molecular imaging was a viable way to detect and eliminate all tumors and avoid recurrences.³⁸

Prostate cancer is the second most common cancer worldwide in men.³⁵ NIR-PIT can specifically eliminate cancer cells while causing minimal damage to vital tissues that serve important functions, like the urethra or periprostatic nerve.²⁰ NIR light can reach the tumor site by using a cylindrical light diffuser inserted via needles. By its selectivity, NIR light will only be effective in the tumors which are bounded by the APC.⁴¹

PSMA, a type 2 integral membrane glycoprotein, is notably overexpressed in a significant number of prostate cancer cells.⁴² Anti-PSMA-IR700 was used in a study to target PSMA in athymic nude mice with xenograft PSMA-positive prostate cancer tumors. Repeated cycles of NIR-PIT were administered, demonstrating Anti-PSMA-IR700's potential as a promising therapeutic candidate for the treatment of tumors expressing PSMA.⁴²

6.3 Breast Tumors

Breast cancer is the most common type of cancer in women worldwide. According to the American Cancer Society, breast cancer accounts for approximately 30% of all newly diagnosed female cancers annually.⁴³

The HER2 overexpression happens in around 20%-30% of breast cancers. HER2-positive breast cancers grow faster since there is an increased HER2 signaling.⁴⁴ Trastuzumab stands as the primary antibody used for the treatment of HER2-positive breast cancer. However, trastuzumab alone is not strong enough, so its combination with a photosensitizer makes it a great tool against HER2-positive breast cancers.⁴⁵ The efficacy potential of HER2-targeted NIR-PIT in HER2-positive breast cancer was studied using a conjugate of trastuzumab-IR700. In a xenograft model, BT-474 cell lines were carefully introduced under the skin of BALB/c nude mice. Afterward, the APC was administered, 300 µg/mouse, intravenously to this model. Treated cells with Tra-IR700 showed swelling and the presence of blebs, only 5 and 10 minutes after exposure to NIR light. The peak of fluorescence in the tumor was observed 1 day after the administration, localized specifically on the cell membrane of cancer cells expressing HER2. This study suggested that NIR-PIT leads to cell necrosis through the infliction of cell membrane damage, resulting in the release of cellular components and the formation of blebs. The study findings indicated that NIR-PIT demonstrates a notable therapeutic efficacy by inducing stress in the cellular membrane through photochemical reactions, leading to its compromised

integrity. This makes NIR-PIT an appealing candidate for the treatment of breast cancer and other HER2-positive cancers, offering a novel therapeutic approach with promising outcomes.⁴⁶

Triple-negative breast cancer (TNBC) comprises approximately 15% of all breast cancer cases and is distinguished by the absence of estrogen and progesterone receptor expression, as well as the lack of HER2 overexpression.⁴⁷ TNBC is recognized as one of the most aggressive malignancies in women, marked by a poor prognosis.³ The 4-year survival rate for TNBC stands at 77%, with an urgent need for new therapies. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a transmembrane protein and a cell adhesion molecule of the immunoglobulin superfamily. While ICAM-1 is typically expressed at low levels in normal tissues, including the breast, it becomes overexpressed in inflammatory conditions and various cancers, particularly in TNBC. This increase in TNBC is higher compared to other subtypes of breast cancer, making it a potential target for NIR-PIT in the treatment of TNBC. A study evaluated the therapeutic effectiveness of ICAM-1-targeted NIR-PIT, using xenograft mouse models. These models were subcutaneously implanted with two human ICAM-1-expressing TNBC cell lines. In both models, ICAM-1-targeted NIR-PIT manifested initial histological indications of cancer cell damage, such as the presence of cytoplasmic vacuolation. The study proposes that ICAM-1-targeted NIR-PIT stands as a potential clinical approach for treating TNBC. It demonstrated notable inhibition of tumor growth and improved survival outcomes, highlighting its potential for clinical application.⁴⁷

6.4 Head and Neck Tumors

Head and neck cancer (HNC) is a diverse group, with a high incidence worldwide.^{25; 48} The leading cause behind HNC is tobacco use and alcohol.⁴⁹ Among HNC, oropharynx cancers take the lead as the most prevalent, followed by cancers of the oral cavity, hypopharynx, and larynx.²⁵ Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) ranks as the sixth most frequently diagnosed cancer globally, which can arise from all oropharyngeal cavities.⁴⁸

Over 60% of patients receive their initial diagnosis with advanced stage disease due to a poor prognosis of HNC. Despite advancements in therapies for HNC, it remains a major risk with high morbidity and mortality. In 2020, conditional approval was granted by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) in Japan for NIR-PIT targeting EGFR in HNC for human use. While the current approval of this treatment is limited to inoperable or recurrent HNC, it holds great promise as a potential therapy for early-stage HNCs as well.⁵⁰

According to various studies, cancer stem cells and their linked marker play a crucial role in tumor malignancies.⁵¹ CD44 serves as a widely recognized marker for cancer stem-like cells, and its high expression on cancer cells is associated with an unfavorable prognosis, particularly in HNC. Okada *et al.* led a study that combined endoscopic NIR-PIT and a software that allows real-time quantitative measurement of the fluorescence of IR700. The endoscopic system is used due to its ability to deliver NIR light directly to deeper lesions.⁵² The objective of this study was to evaluate the feasibility of endoscopic NIR-PIT in an orthotopic HNC model, using a CD44-expressing MOC2-luc cell line. The APC used was anti-CD44-IR700 and it was intravenously injected. On the day after the injection, the tumor underwent NIR light exposure (690 nm, 100 mW/cm, 30 J/cm), facilitated by an RD30 cylindrical diffuser (Medlight) inserted through the endoscope's instrument channel. Okada *et al.* study concluded that the use of endoscopically delivered light, along with quantitative fluorescence imaging can be used to treat and customize light dosimetry for everyone during NIR-PIT. Additionally, this approach has the potential for application in other types of cancer that can be accessed through endoscopy.⁵⁰

6.5 Gastrointestinal tumors

Because of their tendency to manifest in late stages and follow a slow-progressing course, gastrointestinal malignancies typically pose a lethal threat and are often linked to a high occurrence of local recurrence and distant metastasis.⁵³ Gastrointestinal cancers include gastric, esophageal, pancreas, hepatobiliary, colorectal, and anal cancers.⁵⁴ According to current cancer statistics in the US, colorectal, pancreatic, esophageal, and gastric cancers are among the four most fatal cancer types.³⁵

Pancreatic cancer is a highly aggressive and often lethal disease that arises from the abnormal growth of cells in the pancreas. It is known for its stealthy nature, as symptoms typically emerge at later stages, making early detection challenging. Due to this, many cases are diagnosed when the cancer has already spread to other parts of the body, limiting treatment options, and resulting in a poor prognosis.⁵⁵ A new preclinical study used as a PIT target, the type I transmembrane protein, TROP2. TROP2 is overexpressed in numerous cancers, including pancreatic carcinoma (PC) and cholangiocarcinoma (CC). Both types of cancer currently have poor prognoses and limited treatment alternatives. The main objective of this study was to evaluate the effectiveness of PIT using a humanized anti-TROP2 monoclonal antibody conjugated to the photosensitizer IR700 (TROP2-IR700) for PC and CC.

Mouse xenograft tumors expressing TROP2 had their growth significantly inhibited by the therapy, suggesting this targeted therapy is a promising therapy for human use.⁵⁶

Carcinoembryonic antigen (CEA) targeted NIR-PIT was performed in a study against colorectal cancer, the 3rd most common cancer worldwide.^{57; 58} The humanized anti-CEA antibody (M5A) was conjugated with IR700. M5A-700 was administered to an orthotopic model, and NIR-light exposure happened 24 hours later using a 690 nm laser. One group received only one cycle of PIT, and in another group repeated PIT was performed after 7 days. The results showed that the mice which received only one cycle of PIT, had tumor growth reduced for one week, but it increased again. The group with repeated PIT demonstrated continued inhibition of tumor growth. In the future, PIT holds promise as a valuable therapy, either as a complementary treatment alongside surgical resection or as the primary approach to suppress tumor progression.⁵⁸

Gastric cancer, also known as stomach cancer, is a malignant disease arising from the abnormal growth of cells in the stomach lining.⁵⁹ NIR-PIT showed promising results for the treatment gastric cancer. Nishimura *et al.* targeted HER2-Positive human gastric cancer cells, NCI-N87. On this experiment they used anti-HER2 mAb, trastuzumab, anti-vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR-2), and DC101 (specific type of rat IgG1 mAb designed to target the extracellular domain of mouse VEGFR-2).^{60; 61} Each one was combined with IR700 and after the treatment, the microvessel densities were counted in xenografts. The goal of this study was to evaluate another mechanism of phototoxicity of NIR-PIT. Usually, NIR-PIT is designed to target specific molecules on the tumor cell membrane. However, when DC101-IR700 is used in NIR-PIT, it selectively affects the tumor vascular endothelium, resulting in antitumor effects by inhibiting angiogenesis. After the therapy was concluded, DC101-IR700 showed a significant decrease in tumor microvessel density, showcasing the potential of this treatment, and leading to the development of a novel therapeutic approach in managing human gastric cancer.⁶¹

7 Clinical studies

The first phase I/II clinical trial of NIR-PIT using cetuximab-IR700 (RM1929) and targeting EGFR in patients with inoperable head and neck squamous cell cancer, involving seven cancer centers in the US, had a successful completion in late 2017. A part I consisted of finding the Maximum Tolerated Dose (MTD) and Maximum feasible dose (MFD) with 9 patients. In part 2, the objective was safety and efficacy, and a fixed NIR light dose of either 50 J/cm² or 100 J/cm², along with a MFD of 640 mg/m², was suggested. Most adverse events (AEs) were

reported as mild to moderate. However, 19 patients (63.3%) experienced AEs of Grade 3 or higher, including 3 patients (10.0%) with serious AEs unrelated to the treatment, which unfortunately resulted in death. Regarding safety, the unconfirmed objective response rate (ORR) was reported as 43.3% with a 95% confidence interval ranging from 25.46% to 62.57%, meaning that 43.3% of the participants initially showed a positive response to the treatment, such as tumor shrinkage or stabilization, but the responses in this group have not been fully confirmed yet. The confirmed ORR was reported as 26.7% with a 95% confidence interval ranging from 12.28% to 45.89%. This means that 26.7% of the participants' positive responses to the treatment have been confirmed after further assessment and validation. The median overall survival was 9.30 months (95% CI 5.16–16.92 months).⁶²

After, in 2019, a phase III clinical trial started, and it is expected to end in 2024. It is a randomized, open-label, double-arm, controlled trial of RMI929.⁶³ The findings indicate that NIR-PIT outperforms current second and third-line therapies for recurrent head and neck cancers.¹

To enhance its efficacy even more, NIR-PIT can be synergistically combined with traditional cancer immunotherapies like immune-checkpoint inhibitors.³ A current phase 2 clinical trial combines NIR-PIT targeting EGFR using cetuximab-IR700 (ASP-1929) with an anti-programmed cell death protein 1 (PD1) therapy in patients with recurrent or metastatic head and neck and squamous cell cancer or advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. Patients with HNSCC should exhibit a positive expression of PD-L1 and EGFR. The main objectives include evaluating the safety, tolerability, and tumor response of ASP-1929 PIT treatment when used alongside anti-PD1 therapy.⁶⁴

8 Market availability

In 2020, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) in Japan granted approval for the use of the Rakuten's BioBlade[®] Laser System, in combination with Akalux[®] IV Infusion 250mg (cetuximab saratolacan, previously known as RMI929) for the treatment of unresectable locally advanced or locally recurrent head and neck cancer. Rakuten Medical's Illuminox[™] cell-targeting platform was utilized to create this combination, which, in pre-clinical investigations, has demonstrated the ability to induce rapid and specific cell death as well as tumor necrosis. As mentioned before, a conditional approval had already been granted in early 2020 but Beyond Japan, this Rakuten Medical's investigational therapy has not received approval (currently in phase III trial).^{63; 65; 66}

9 Challenges and future directions

While photoimmunotherapy holds significant promise as a targeted and minimally invasive treatment for solid tumors, several challenges need to be addressed to optimize its efficacy and translate it into routine clinical practice. Identifying and overcoming these hurdles will be crucial for advancing the field and improving patient outcomes.

9.1 Tumor heterogeneity

Solid tumors exhibit intratumoral heterogeneity, characterized by a high degree of diversity in receptor expression. If a treatment is only focused on a single target, the therapy could not be as effective, potentially leading to incomplete tumor destruction. This problem can be solved with an administration of various APCs targeting different tumor antigens, leading to a more uniform distribution within the tumor microenvironment.^{3; 22}

9.2 Immune resistance

Some tumors can develop resistance to immunotherapy and evade the immune response, limiting the effectiveness of photoimmunotherapy. NIR-PIT treatment of syngeneic tumors in wild-type mice has largely shown an inability to achieve sustained regression of established tumors, indicating the likely existence of one or more resistance mechanisms. By combining PIT with other therapies, such as immunotherapy and chemotherapy, it may synergistically enhance treatment responses and overcome immune resistance.¹²

During an immune response, when tumor antigen-specific T cells recognize their cognate antigen expressed by cancer cells, they release interferons and occurs the expression of activation-induced regulatory receptors including PD-I. However, the release of interferons also leads to the expression of PD-LI, that under normal circumstances, helps maintain immune homeostasis. PDI/PD-LI is an immune checkpoint. Cancers can use this strategy for their advantage, by also expressing PD-LI, and when PD-I binds to PD-LI, they inactivate T lymphocytes by inhibiting T-cell receptor signaling, proliferation and mobility.^{67; 68; 69}

One way to surpass the inactivation of T cells is by using Immune checkpoint inhibitors. They work by blocking checkpoint proteins from binding with their partner proteins. This disruption prevents the transmission of the "off" signal, allowing T cells to effectively eliminate cancer cells. By combining NIR-PIT with immune checkpoint inhibitors, the chance of complete rejection of tumors is significantly increased.^{69; 70}

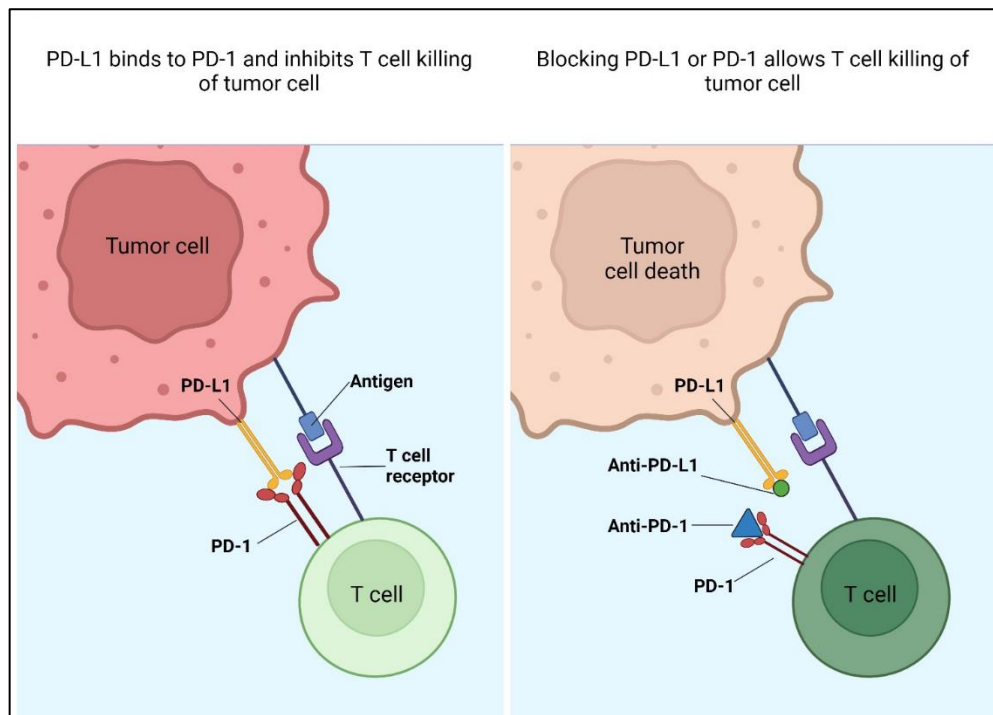


Figure 3 PD-1/PD-L1 blockade prevents the “off” signal from being sent, allowing the T cells to kill cancer cells⁷⁶

Interleukin-15 (IL-15) is an example of an interleukin which combined with NIR-PIT could further enhance the antitumor response by increasing antitumor host immunity. IL-15 prompts adaptive immune responses, encompassing T-cell proliferation, the creation of cytotoxic T lymphocytes (CTL), stimulation of B cells to synthesize immunoglobulins, and the generation and enduring presence of natural killer (NK) cells. Although very similar to interleukin-2 (IL-2), IL-15 doesn't cause systemic toxicity and it selectively promotes the expansion of regulatory T cells that suppress antitumor immune response.^{71; 72}

9.3 Depth of light penetration

The depth of light penetration in tissue limits the treatment's ability to target deeper or larger tumors effectively. The penetration of light through human tissue diminishes exponentially as the tissue thickness increases. This decline is influenced by the wavelength of light and is further regulated by the absorption, transmission, scattering, and reflection properties of various tissue types. At optimum NIR wavelength ($\approx 700\text{nm}$), light penetrates to only a few millimeters.^{3; 73} By using improved light delivery methods, such as endoscopy, optical fibers, NIR-PIT treatment could be enhanced.^{44; 52}

9.4 SUPR effect

In vivo, cancer treatment using drugs has been considered inadequate primarily due to challenges in drug retention.⁷⁴ These challenges arise from vascular heterogeneity and elevated interstitial pressure, making achieving effective drug delivery and distribution difficult. The tumor tissue has an increased permeability and retention of nanoparticles, which is a result of the abundance of blood vessels and the absence of lymphoid tissue, commonly known as the enhanced permeability and retention (EPR) effect. While the EPR effect enhances drug delivery to tumors compared to normal tissue, its impact is not substantial, leading to only low concentrations of nanodrugs reaching and accumulating in tumors.²⁹ NIR-PIT can aid in this problem with a unique property. After NIR treatment, it seems that blood vessels become more permeable and leakage increases from them, especially for macromolecules. It is called superenhanced permeability and retention (SUPR). SUPR happens due to the immediate death of perivascular tumor cells, creating a space between the vessels and the leftovers of the tumor. Thus, the vessel starts to enlarge, increasing blood volume while blood velocity decreases. In essence, NIR-PIT can actively help in direct therapy and significantly enhance the delivery of nanodrugs.^{1; 29}

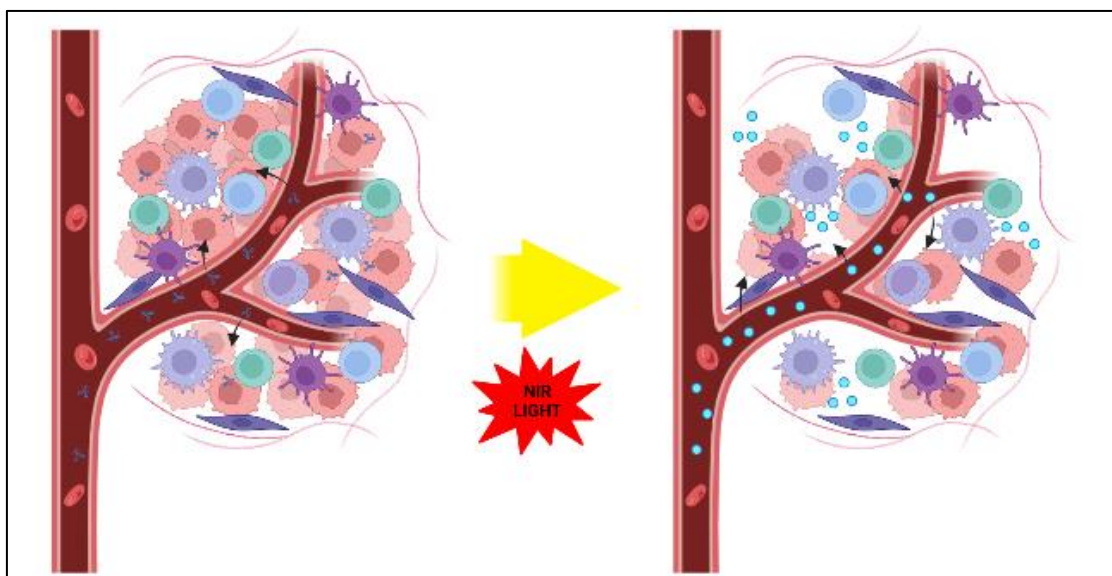


Figure 4 Mechanism of superenhanced permeability and retention (SUPR) effects induced by NIR-PIT immediately after exposure¹

10 Conclusion

Near-infrared photoimmunotherapy has emerged as a groundbreaking and multifaceted approach in the domain of cancer therapy, particularly for the treatment of solid tumors. This innovative therapeutic modality combines the precision of targeted immunotherapy with the cytotoxic power of light-based treatment, offering a dual impact on immune activation and selective tumor cell killing. Through the integration of photosensitizers and monoclonal antibodies, NIR-PIT delivers a focused and potent attack on solid tumors, aiming to transform cancer treatment paradigms.

However, challenges persist, particularly in overcoming immune resistance and optimizing treatment regimens. Strategies involving combination therapies, personalized approaches, present opportunities to address these hurdles and improve therapeutic outcomes.

In view of the research presented, it is evident that near-infrared photoimmunotherapy represents a promising frontier in the fight against solid tumors. Its potential to harness the power of light and the immune system in tandem, with a focus on selective tumor destruction, sparks hope for improved patient outcomes and prolonged survival rates. Moreover, the success of combining light activation and targeted immunotherapy is demonstrated with RMI929, approved by the MHLW, and making its way to be approved by the FDA.⁶⁵ As the effects of NIR-PIT are enhanced by an intact host immunity, there is a promising potential for NIR-PIT to emerge as a primary cancer therapy. In contrast, conventional treatments like radiation and chemotherapy, which may harm the immune system, could be demoted to secondary and tertiary lines of therapy in the future.

11 Bibliography

1. KOBAYASHI, Hisataka; CHOYKE, Peter L. - Near-Infrared Photoimmunotherapy of Cancer. **Accounts of Chemical Research**. ISSN 15204898. 52:8 (2019) 2332–2339. doi: 10.1021/acs.accounts.9b00273.
2. KHAWAR, Iftikhar Ali; KIM, Jung Ho; KUH, Hyo Jeong - Improving drug delivery to solid tumors: Priming the tumor microenvironment. **Journal of Controlled Release**. ISSN 18734995. 201:2015) 78–89. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.12.018.
3. PARABOSCHI, Irene *et al.* - Near-InfraRed PhotoImmunoTherapy (NIR-PIT) for the local control of solid cancers: Challenges and potentials for human applications. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**. ISSN 18790461. 161:March (2021). doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103325.
4. PENG, Zheng; LV, Xiaolan; HUANG, Shigao - Photoimmunotherapy: A New Paradigm in Solid Tumor Immunotherapy. **Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center**. ISSN 1073-2748. 29:2022) 107327482210888. doi: 10.1177/10732748221088825.
5. KATO, Takuya *et al.* - Near Infrared Photoimmunotherapy; A Review of Targets for Cancer Therapy. **Cancers 2021, Vol. 13, Page 2535**. ISSN 2072-6694. 13:11 (2021) 2535. doi: 10.3390/CANCERS13112535.
6. LUO, Yu; KESSEL, David - Initiation of Apoptosis versus Necrosis by Photodynamic Therapy with Chloroaluminum Phthalocyanine. **Photochemistry and Photobiology**. ISSN 1751-1097. 66:4 (1997) 479–483. doi: 10.1111/j.1751-1097.1997.tb03176.x.
7. KWIATKOWSKI, Stanisław *et al.* - Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. ISSN 0753-3322. 106:2018) 1098–1107. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.049.
8. MITSUNAGA, Makoto *et al.* - Cancer cell-selective in vivo near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules. **Nature Medicine 2011 17:12**. ISSN 1546-170X. 17:12 (2011) 1685–1691. doi: 10.1038/nm.2554.
9. KOBAYASHI, Hisataka *et al.* - Near-infrared photoimmunotherapy of cancer: a new approach that kills cancer cells and enhances anti-cancer host immunity. **International Immunology**. ISSN 14602377. 33:1 (2021) 7. doi: 10.1093/INTIMM/DXAA037.
10. COGNETTI, David M. *et al.* - Phase 1/2a, open-label, multicenter study of RM-1929 photoimmunotherapy in patients with locoregional, recurrent head and neck squamous cell

carcinoma. **Head & Neck**. ISSN 1097-0347. 43:12 (2021) 3875–3887. doi: 10.1002/HED.26885.

11. **Targeted Photoimmunotherapy for Cancer - NCI** - [Consult. 8 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2016/photo-immunotherapy-cancer>

12. PENG, Zheng; LV, Xiaolan; HUANG, Shigao - Precise medicine in cancer control: from immunotherapy to artificial intelligence-Review Photoimmunotherapy: A New Paradigm in Solid Tumor Immunotherapy. **Cancer Control**. 29:[s.d.] 1–12. doi: 10.1177/10732748221088825.

13. LIU, Jing *et al.* - Tumor-Microenvironment-Activatable Polymer Nano-Immunomodulator for Precision Cancer Photoimmunotherapy. **Advanced Materials**. ISSN 1521-4095. 34:8 (2022) 2106654. doi: 10.1002/ADMA.202106654.

14. KOBZEV, Dmytro *et al.* - Antibody-guided iodinated cyanine for near-IR photoimmunotherapy. **Dyes and Pigments**. ISSN 0143-7208. 212:2023) 111101. doi: 10.1016/J.DYEPIG.2023.111101.

15. MARKOVA, Larysa I.; TERPETSCHNIG, Ewald A.; PATSENKER, Leonid D. - Comparison of a series of hydrophilic squaraine and cyanine dyes for use as biological labels. **Dyes and Pigments**. ISSN 0143-7208. 99:3 (2013) 561–570. doi: 10.1016/J.DYEPIG.2013.06.022.

16. NAGAYA, Tadanobu *et al.* - Near infrared photoimmunotherapy with an anti-mesothelin antibody. **Oncotarget**. ISSN 1949-2553. 7:17 (2016) 23361–23369. doi: 10.18632/ONCOTARGET.8025.

17. ZAHAVI, David; WEINER, Louis - Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. **Antibodies 2020, Vol. 9, Page 34**. ISSN 2073-4468. 9:3 (2020) 34. doi: 10.3390/ANTIB9030034.

18. SATO, Kazuhide *et al.* - Photoimmunotherapy: Comparative effectiveness of two monoclonal antibodies targeting the epidermal growth factor receptor. **Molecular Oncology**. ISSN 1878-0261. 8:3 (2014) 620–632. doi: 10.1016/J.MOLONC.2014.01.006.

19. GRAFF, Christilyn P.; WITTRUP, K. Dane - Theoretical analysis of antibody targeting of tumor spheroids: Importance of dosage for penetration, and affinity for retention I. **Cancer Research**. ISSN 00085472. 63:6 (2003) 1288–1296.

20. FUKUSHIMA, Hiroshi *et al.* - Near-Infrared Photoimmunotherapy (NIR-PIT) in Urologic Cancers. **Cancers**. ISSN 20726694. 14:12 (2022). doi: 10.3390/cancers14122996.
21. RUDNICK, Stephen I.; ADAMS, Gregory P. - Affinity and avidity in antibody-based tumor targeting. **Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals**. ISSN 10849785. 24:2 (2009) 155–161. doi: 10.1089/CBR.2009.0627.
22. NAKAJIMA, Takahito *et al.* - Improving the Efficacy of Photoimmunotherapy (PIT) using a Cocktail of Antibody Conjugates in a Multiple Antigen Tumor Model. **Theranostics**. ISSN 1838-7640. 3:6 (2013) 357–365. doi: 10.7150/THNO.5908.
23. CHARI, Ravi V. J. - Targeted Cancer Therapy: Conferring Specificity to Cytotoxic Drugs. 2007). doi: 10.1021/ar700108g.
24. NOLTING, Birte - Linker technologies for antibody-drug conjugates. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**. ISSN 1940-6029. 1045:2013) 71–100. doi: 10.1007/978-1-62703-541-5_5.
25. NISHIKAWA, Daisuke *et al.* - Near-Infrared Photoimmunotherapy for Oropharyngeal Cancer. **Cancers 2022, Vol. 14, Page 5662**. ISSN 2072-6694. 14:22 (2022) 5662. doi: 10.3390/CANCERS14225662.
26. SATO, Kazuhide *et al.* - Photoinduced Ligand Release from a Silicon Phthalocyanine Dye Conjugated with Monoclonal Antibodies: A Mechanism of Cancer Cell Cytotoxicity after Near-Infrared Photoimmunotherapy. **ACS Central Science**. ISSN 23747951. 4:11 (2018) 1559–1569. doi: 10.1021/ACSCENTSCI.8B00565/SUPPL_FILE/OC8B00565_SI_004.AVI.
27. OGAWA, Mikako *et al.* - Immunogenic cancer cell death selectively induced by near infrared photoimmunotherapy initiates host tumor immunity. **Oncotarget**. ISSN 1949-2553. 8:6 (2017) 10425–10436. doi: 10.18632/ONCOTARGET.14425.
28. KROEMER, Guido *et al.* - Immunogenic Cell Death in Cancer Therapy. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-100008>. ISSN 07320582. 31:2013) 51–72. doi: 10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-032712-100008.
29. MATSUOKA, Kohei *et al.* - Near-Infrared Photoimmunotherapy for Thoracic Cancers: A Translational Perspective. **Biomedicines 2022, Vol. 10, Page 1662**. ISSN 2227-9059. 10:7 (2022) 1662. doi: 10.3390/BIOMEDICINES10071662.
30. MATSUOKA, Kohei *et al.* - Near-Infrared Photoimmunotherapy for Thoracic Cancers: A Translational Perspective. **Biomedicines 2022, Vol. 10, Page 1662**. ISSN 2227-9059. 10:7 (2022) 1662. doi: 10.3390/BIOMEDICINES10071662.

31. SATO, Kazuhide *et al.* - Near infrared photoimmunotherapy prevents lung cancer metastases in a murine model. **Oncotarget**. ISSN 1949-2553. 6:23 (2015) 19747–19758. doi: 10.18632/ONCOTARGET.3850.
32. ISOBE, Yoshitaka *et al.* - Near infrared photoimmunotherapy targeting DLL3 for small cell lung cancer. **EBioMedicine**. ISSN 23523964. 52:2020) 139–140. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102632.
33. NISHINAGA, Yuko *et al.* - Targeted Phototherapy for Malignant Pleural. **Cells**. 2020).
34. SANBER, Khaled; JOSEPH, Sujith K.; AHMED, Nabil - CAR T-Cell Therapy for CNS Malignancies. **Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies for Cancer: A Practical Guide**. 2020) 165–198. doi: 10.1016/B978-0-323-66181-2.00012-3.
35. SIEGEL, Rebecca L. *et al.* - Cancer statistics, 2023. **CA: a cancer journal for clinicians**. ISSN 1542-4863. 73:1 (2023) 17–48. doi: 10.3322/CAAC.21763.
36. **Key Statistics for Bladder Cancer | American Cancer Society** - [Consult. 12 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/bladder-cancer/about/key-statistics.html>.
37. RAILKAR, Reema *et al.* - Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-targeted Photoimmunotherapy (PIT) for the Treatment of EGFR-expressing Bladder Cancer. [s.d.]. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0924.
38. YANG, Yongjun *et al.* - CD47-targeted optical molecular imaging and near-infrared photoimmunotherapy in the detection and treatment of bladder cancer. [s.d.]. doi: 10.1016/j.omto.2021.12.020.
39. PAN, Ying *et al.* - Endoscopic molecular imaging of human bladder cancer using a CD47 antibody. **Science Translational Medicine**. ISSN 19466242. 6:260 (2014). doi: 10.1126/SCITRANSLMED.3009457.
40. YANG, Yongjun *et al.* - Preliminary study on the application of en bloc resection combined with near-infrared molecular imaging technique in the diagnosis and treatment of bladder cancer. **World Journal of Urology**. ISSN 14338726. 38:12 (2020) 3169–3176. doi: 10.1007/S00345-020-03143-W/FIGURES/3.
41. ABREU, Andre Luis *et al.* - Platinum Priority-Review-Prostate Cancer An Updated Systematic Review on Focal Therapy in Localized Prostate Cancer: What Has Changed over the Past 5 Years? 2021) 34–36. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.005.

42. NAGAYA, Tadanobu *et al.* - Cell Death and Survival Near-Infrared Photoimmunotherapy Targeting Prostate Cancer with Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Antibody. [s.d.]. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0164.
43. **Breast Cancer Statistics | How Common Is Breast Cancer? | American Cancer Society** - [Consult. 17 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>
44. YAMAGUCHI, Haruka *et al.* - Near-Infrared Photoimmunotherapy Using a Small Protein Mimetic for HER2-Overexpressing Breast Cancer. **International Journal of Molecular Sciences** 2019, Vol. 20, Page 5835. ISSN 1422-0067. 20:23 (2019) 5835. doi: 10.3390/IJMS20235835.
45. SHIMOYAMA, Kyoko *et al.* - Viral transduction of the HER2-extracellular domain expands trastuzumab-based photoimmunotherapy for HER2-negative breast cancer cells. **Breast Cancer Research and Treatment**. ISSN 15737217. 149:3 (2015) 597–605. doi: 10.1007/S10549-015-3265-Y/FIGURES/4.
46. YAMASHITA, Susumu *et al.* - Trastuzumab-based near-infrared photoimmunotherapy in xenograft mouse of breast cancer. **Cancer Medicine**. ISSN 20457634. 12:4 (2023) 4579–4589. doi: 10.1002/cam4.5302.
47. FUKUSHIMA, Hiroshi *et al.* - Intercellular adhesion molecule-1-targeted near-infrared photoimmunotherapy of triple-negative breast cancer. **Cancer Science**. ISSN 13497006. 113:9 (2022) 3180–3192. doi: 10.1111/CAS.15466.
48. SPENCE, Tara *et al.* - HPV Associated Head and Neck Cancer. **Cancers** 2016, Vol. 8, Page 75. ISSN 2072-6694. 8:8 (2016) 75. doi: 10.3390/CANCERS8080075.
49. PHILIP, Deepa *et al.* - Molecular biology of head and neck cancers. **Journal of Head & Neck Physicians and Surgeons**. ISSN 2347-8128. 4:1 (2016) 16. doi: 10.4103/2347-8128.182856.
50. OKADA, Ryuhei *et al.* - Endoscopic near-infrared photoimmunotherapy in an orthotopic head and neck cancer model. **Cancer Science**. ISSN 13497006. 112:8 (2021) 3041–3049. doi: 10.1111/cas.15013.
51. MESRATI, Malak Hassn *et al.* - CD44: A multifunctional mediator of cancer progression. **Biomolecules**. ISSN 2218273X. 11:12 (2021). doi: 10.3390/biom11121850.

52. NAGAYA, Tadanobu *et al.* - Endoscopic near infrared photoimmunotherapy using a fiber optic diffuser for peritoneal dissemination of gastric cancer. 2018). doi: 10.1111/cas.13621.
53. MAAWY, Ali A. *et al.* - Near Infra-Red Photoimmunotherapy with Anti-CEA-IR700 Results in Extensive Tumor Lysis and a Significant Decrease in Tumor Burden in Orthotopic Mouse Models of Pancreatic Cancer. **PLOS ONE**. ISSN 1932-6203. 10:3 (2015) e0121989. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0121989.
54. GRIERSON, Patrick; LIM, Kian Huat; AMIN, Manik - Immunotherapy in gastrointestinal cancers. **Journal of Gastrointestinal Oncology**. ISSN 2219-679X. 8:3 (2017) 474–484. doi: 10.21037/JGO.2017.05.01.
55. FALASCA, Marco; KIM, Minkyung; CASARI, Ilaria - Pancreatic cancer: Current research and future directions. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**. ISSN 0304-419X. 1865:2 (2016) 123–132. doi: 10.1016/j.BBCAN.2016.01.001.
56. NISHIMURA, Takashi - Photoimmunotherapy targeting biliary - pancreatic cancer with humanized anti - TROP2 antibody. June (2019) 7781–7792. doi: 10.1002/cam4.2658.
57. **Colorectal cancer statistics | WCRF International** - [Consult. 23 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/colorectal-cancer-statistics/>
58. HOLLANDSWORTH ID, Hannah M. *et al.* - Near-infrared photoimmunotherapy is effective treatment for colorectal cancer in orthotopic nude-mouse models. 2020). doi: 10.1371/journal.pone.0234643.
59. PASECHNIKOV, Victor *et al.* - Gastric cancer: Prevention, screening and early diagnosis. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 22192840. 20:38 (2014) 13842–13862. doi: 10.3748/WJG.V20.I38.13842.
60. WANG, Zhe *et al.* - DC101, an anti-VEGFR2 agent, promotes high-endothelial venule formation and immune infiltration versus SAR131675 and fruquintinib. 2023). doi: 10.1016/j.bbrc.2023.04.018.
61. NISHIMURA, Takashi *et al.* - Cancer neovasculature-targeted near-infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT) for gastric cancer: different mechanisms of phototoxicity compared to cell membrane-targeted NIR-PIT. **Gastric Cancer**. ISSN 14363305. 23:1 (2020) 82–94. doi: 10.1007/S10120-019-00988-Y/FIGURES/5.
62. COGNETTI, David M. *et al.* - Phase I/2a, open-label, multicenter study of RM-1929 photoimmunotherapy in patients with locoregional, recurrent head and neck squamous cell

carcinoma. **Head and Neck**. ISSN 10970347. 43:12 (2021) 3875–3887. doi: 10.1002/hed.26885.

63. **Study Record | ClinicalTrials.gov** - [Consult. 3 ago. 2023]. Disponible em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03769506>

64. **Study Record | ClinicalTrials.gov** - [Consult. 6 ago. 2023]. Disponible em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04305795?intr=Photoimmunotherapy&rank=9>

65. **Japan approves photoimmunotherapy for head and neck cancer | Center for Cancer Research** - [Consult. 7 ago. 2023]. Disponible em: <https://ccr.cancer.gov/news/article/japan-approves-photoimmunotherapy-for-head-and-neck-cancer>

66. **Japan Approves Cetuximab Saratolacan in Unresectable Locally Advanced/Recurrent Head & Neck Cancer - Onco'Zine** - [Consult. 7 ago. 2023]. Disponible em: <https://www.oncozine.com/japan-approves-cetuximab-saratolacan-in-unresectable-locally-advanced-recurrent-head-neck-cancer/>

67. **(507) Cancer immunotherapy | The PD-L1 pathway - YouTube** - [Consult. 27 jul. 2023]. Disponible em: https://www.youtube.com/watch?v=SNLr2hqJlrY&ab_channel=Roche

68. RIBAS, Antoni - Adaptive immune resistance: How cancer protects from immune attack. [s.d.]. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0563.

69. NAGAYA, Tadanobu *et al.* - Host Immunity Following Near-Infrared Photoimmunotherapy Is Enhanced with PD-1 Checkpoint Blockade to Eradicate Established Antigenic Tumors. **Cancer immunology research**. ISSN 2326-6074. 7:3 (2019) 401–413. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0546.

70. **Immune Checkpoint Inhibitors - NCI** - [Consult. 27 jul. 2023]. Disponible em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors>

71. BERGER, Carolina *et al.* - Safety and immunologic effects of IL-15 administration in nonhuman primates. 2009). doi: 10.1182/blood-2008-12-189266.

72. MARUOKA, Yasuhiro *et al.* - Interleukin-15 after Near-Infrared Photoimmunotherapy (NIR-PIT) Enhances T Cell Response against Syngeneic Mouse Tumors. **Cancers**. 12:2020) 2575. doi: 10.3390/cancers12092575.

73. LI, Xingshu; LEE, Songyi; YOON, Juyoung - Supramolecular photosensitizers rejuvenate photodynamic therapy. **Chemical Society Reviews**. ISSN 1460-4744. 47:4 (2018) 1174–1188. doi: 10.1039/C7CS00594F.
74. MINCHINTON, Andrew I.; TANNOCK, Ian F. - Drug penetration in solid tumours. **Nature reviews. Cancer**. ISSN 1474-175X. 6:8 (2006) 583–592. doi: 10.1038/NRC1893.
75. KOBAYASHI, Hisataka; GRIFFITHS, Gary L.; CHOYKE, Peter L. - Near-Infrared Photoimmunotherapy: Photoactivatable Antibody-Drug Conjugates (ADCs). **Bioconjugate Chemistry**. ISSN 15204812. 31:1 (2020) 28–36. doi: 10.1021/ACS.BIOCONJCHEM.9B00546 /ASSET/IMAGES/LARGE/BC9B00546_0008.JPEG.
76. **Immune Checkpoint Inhibitors - NCI** - [Consult. 3 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors>