

Principios de la fototerapia y su aplicación en el paciente oncológico

F. FERRIOLS LISART, J. PITARCH MOLINA

Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario. Valencia

Resumen

La fototerapia (FOT) es una alternativa terapéutica cuya eficacia viene determinada por su capacidad de destrucción celular, con la ventaja de poder discriminar entre tejido sano y enfermo. Se basa en la administración previa de un fármaco que actúa como agente fotosensibilizador y la posterior irradiación con un láser, lo que provoca la destrucción celular. El objetivo de este estudio es revisar los principios y metodología en las que se fundamenta esta modalidad terapéutica, así como sus aplicaciones en el campo de la oncología. Para ello hemos realizado una revisión mediante la base de datos MEDLINE desde el año 2000 hasta marzo de 2003. Los resultados obtenidos muestran una eficacia limitada únicamente a tumores de pequeño tamaño y cuando se utiliza como medida paliativa, más que como terapia curativa.

Palabras clave: Terapia fotodinámica. Fototerapia. Cáncer.

Summary

Phototherapy (PHOT) is a therapeutic option whose effectiveness is determined by its capability to destroy cells, with the benefit of discrimination between healthy and diseased tissue. It is based on the previous administration of a drug acting as a photosensitizing agent, and subsequent laser radiation, which brings about cellular destruction. The objective of this study is to review the principles and methods on which this therapeutic modality is based, as well as its use in the cancer field. To this end, we reviewed the MEDLINE database from 2000 to March 2003. Results show a limited effectiveness in small-sized tumours alone, and as a palliative measure, rather than as a healing therapy.

Key words: Photodynamic therapy. Phototherapy. Cancer.

Recibido: 19-09-2003
Aceptado: 13-10-2003

Correspondencia: Francisco Ferriols Lisart. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. e-mail: ferriols_fra@gva.es

INTRODUCCIÓN

La terapia fotodinámica (FOT) se empezó a desarrollar a principios de los años 70, coincidiendo con el desarrollo del láser para uso médico. La FOT es una técnica bimodal que combina la administración de dos compuestos no tóxicos, cuando se dan de forma aislada, como son la luz y un agente fotosensibilizador, con la finalidad de producir la destrucción de las células tumorales (1). Una de las características que presenta esta modalidad terapéutica es su capacidad para discriminar entre tejidos sanos y enfermos, constituyendo la irradiación luminosa como la parte activa del tratamiento.

La FOT se basa en la administración, en primer lugar, de un agente fotosensibilizante, que presenta la capacidad de acumularse en las células tumorales en mayor cantidad, concentración y tiempo que en las células sanas para, posteriormente, activarlas mediante la irradiación luminosa, preferentemente mediante radiación láser. En definitiva, lo que se intenta con esta alternativa terapéutica, es la destrucción selectiva oxígeno-dependiente de los tejidos expuestos a una fuente de luz, con una determinada longitud de onda, previamente fotosensibilizados (2).

La FOT permite la utilización de cualquier fuente de luz, sin embargo, el láser es la única que posee determinadas propiedades que la convierten como la más eficiente para su empleo en la FOT. Esta emite una serie de fotones, que constituyen el rayo láser, con una serie de características que la hacen únicas para su utilización en esta modalidad terapéutica como son la monocromaticidad, la coherencia y la colimación. La primera se refiere a que todas las ondas del rayo láser poseen virtualmente

la misma longitud de onda y energía. La coherencia significa que todas las ondas están en fase, unas con otras, tanto en espacio como en tiempo. La colimación implica que los rayos son prácticamente paralelos y no divergentes (2).

Por otra parte, las ondas electromagnéticas generadas por el láser y utilizadas en la FOT no producen radiaciones ionizantes, como pueden ser los rayos x o rayos γ , sino que operan en la región infrarroja y visible del espectro electromagnético. La dosis administrada se expresa en julios por unidad de superficie o área irradiada (J/cm o J/cm^2) (3).

Actualmente no existe una dosis estándar de radiación luminosa cuando se pretende administrar la FOT y depende del tipo de tumor y del sistema utilizado para su administración.

El objetivo de este estudio es revisar los principios de la terapia fotodinámica y sus aplicaciones en el campo de la oncología.

Para ello hemos realizado una búsqueda bibliográfica mediante la base de datos MEDLINE (*Index Medicus, National Library of Medicine, Bethesda, EE.UU.*) en soporte óptico CD-ROM (*Silver Platter Information Inc, Norwood, Bethesda, EE.UU.*) desde 2000 hasta 2003. Las palabras clave empleadas fueron: *photodynamic therapy, photochemotherapy, oncology, cancer*. Las referencias citadas en los artículos seleccionados y en otros trabajos de revisión fueron examinadas con objeto de seleccionar aquellos artículos no identificados mediante la búsqueda informatizada, aumentando así la sensibilidad de la búsqueda bibliográfica. Las referencias se limitaron a aquellas publicadas en inglés o español.

FOTOTERAPIA. MECANISMO DE DESTRUCCIÓN TUMORAL

La fotodinamia implica la activación de un fotosensibilizador, administrado exógenamente o generado endógenamente, mediante la aplicación de luz para producir una destrucción tisular localizada. Una vez activado el fotosensibilizador, este puede reaccionar de dos formas (2):

1. Directamente con una biomolécula por un mecanismo que implica la transferencia de electrones para producir radicales libres.

2. Mediante la transferencia de energía desde el fotosensibilizador activado a una molécula de oxígeno para producir una especie reactiva del tipo 1O_2 . Esta posee una vida media muy corta ($< 0,04 \mu s$) y un radio de acción muy corto ($< 0,02 \mu m$) (4), tal como queda reflejado en la figura 1.

La interacción directa con el oxígeno resulta en la generación de radicales de oxígeno altamente reactivos, cuyo objetivo principal son las membranas celulares, provocando la peroxidación y su lisis, y por tanto, la muerte celular (4).

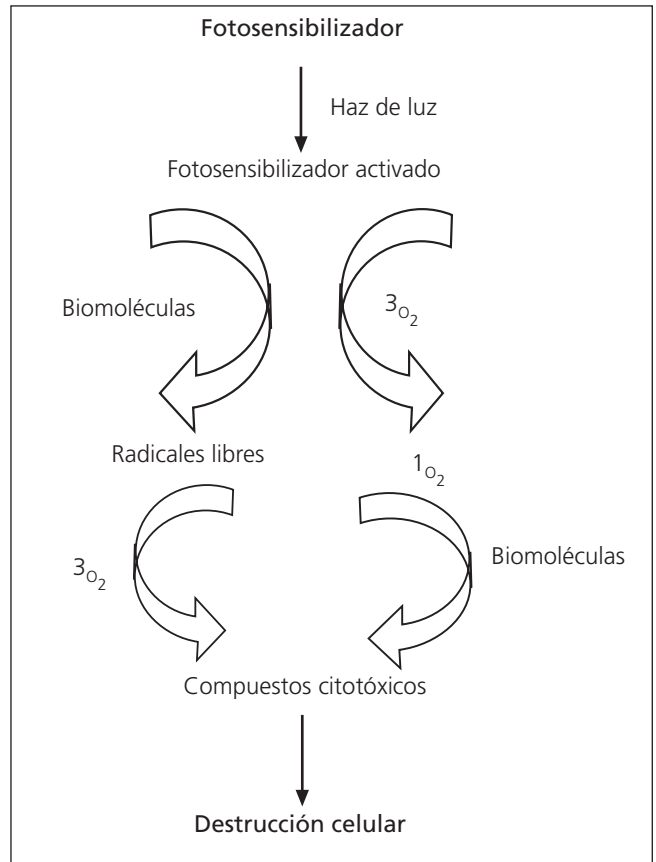


Fig. 1.- Mecanismos de activación de los fotosensibilizadores.

FOTOSENSIBILIZADORES

Para lograr la destrucción de las células tumorales mediante la irradiación láser, estas deben ser previamente activadas mediante un agente que actúe como sensibilizador celular, ya sea de carácter exógeno o endógeno. Los primeros son administrados como compuestos fotoactivos que son retenidos en mayor medida por las células tumorales. A diferencia de estos, los fotosensibilizadores endógenos son captados y transformados, de forma selectiva, por las células tumorales, dando lugar al compuesto fotosensibilizante (5). Cada fotosensibilizador tiene un espectro específico de acción, que depende de la longitud de onda que absorbe, para producir un estado electrónico excitado, en este estado la molécula tiene un alto nivel de energía y es mucho más reactiva.

La elección del fotosensibilizador dependerá del tipo de cáncer que se vaya a tratar y de la situación en la que se encuentre el paciente.

Fotosensibilizadores exógenos

Los fotosensibilizadores exógenos tienden a acumularse en el estroma del tumor, y en la submucosa del tracto

gastrointestinal. Las células de la mucosa acumulan el fotosensibilizador de forma más rápida y en mayor cantidad que en el estroma subyacente.

Los primeros agentes fotosensibilizantes exógenos utilizados fueron los obtenidos a partir de la hemato porfirina. Estos derivados constituyen una forma inestable constituida por monómeros y oligómeros de porfirina, siendo el más utilizado el porfímero sódico (Photofrin®). Su principal inconveniente incluye la fototoxicidad dérmica (4-6 semanas) así como su limitado poder de penetración tisular (0,5-1 cm) debido a su relativa baja longitud de onda de activación (630 nm). Estos parámetros han conducido al desarrollo de una segunda generación de agentes fotosensibilizadores sintéticos que permitan minimizar la fototoxicidad dérmica, así como para lograr una mayor eficiencia en el efecto citotóxico, activándose a una longitud de onda que permita una mayor capacidad de penetración tisular (coeficiente de excitación para una $\lambda > 650$ nm) (2,3). La ventaja de utilizar agentes fotosensibilizantes con un alto coeficiente de excitación es que permite administrar dosis del fármaco más bajas, con todos los aspectos favorables que ello conlleva en la minimización de los efectos indeseables. Sin embargo, con la administración de estos agentes fotosensibilizadores de segunda generación (clorinas, talacianinas, etc.) (2), no se ha alcanzado todavía un poder de penetración tisular sensiblemente superior al porfímero sódico.

En general, los fotosensibilizadores exógenos, a diferencia de los endógenos, no requieren un tiempo de latencia necesario para la activación del fotosensibilizador (6).

Entre los fotosensibilizadores de segunda generación encontramos:

1. Derivados de la benzoporfirina (BPD): son clorinas sintetizadas a partir de la protoporfirina que se activan a una $\lambda = 690$ nm. A esta longitud de onda, la penetración tisular es aproximadamente de 1 cm. Existe en forma monoácida o diácida, pero la primera presenta una mayor actividad fotodinámica. La máxima concentración tisular se alcanza a las 3 horas de su administración intravenosa, siendo su semivida de 48 h por lo que el riesgo de fototoxicidad dérmica no supera la semana (7).

2. Meta-tetrahidroxifenilclorina (mTHPC): es una clorina sintética que se activa tanto por luz roja a una $\lambda = 652$ nm, como por luz verde a una $\lambda = 514$ nm. Estudios recientes han mostrado una mayor eficiencia en la destrucción celular por parte del m-THPC frente al porfímero sódico (8).

3. Talocianinas: son porfirinas sintéticas que son activadas a $\lambda = 675$ nm. Poseen la capacidad de quelarse con diversos iones metálicos, tales como el aluminio y el zinc, lo que potencia su fototoxicidad. La máxima concentración tisular se alcanza a la hora-3 horas de su administración y es eliminado rápidamente (24 h), por lo que el tiempo de riesgo de fototoxicidad dérmica es menor (2).

Fotosensibilizadores endógenos

Implica la administración oral de un profármaco, el ácido aminolevulínico (ALA), el cual se forma a partir de la glicina y el succinil coenzima A en el interior de la mitocondria. El ALA una vez absorbido, es transformado por los enzimas celulares en protoporfirina IX (Pp IX), siendo este la forma fotorreactiva del ALA, a la que se le une el hierro por la acción de una ferroquelatasa para constituir el grupo hemo (Fig. 2).

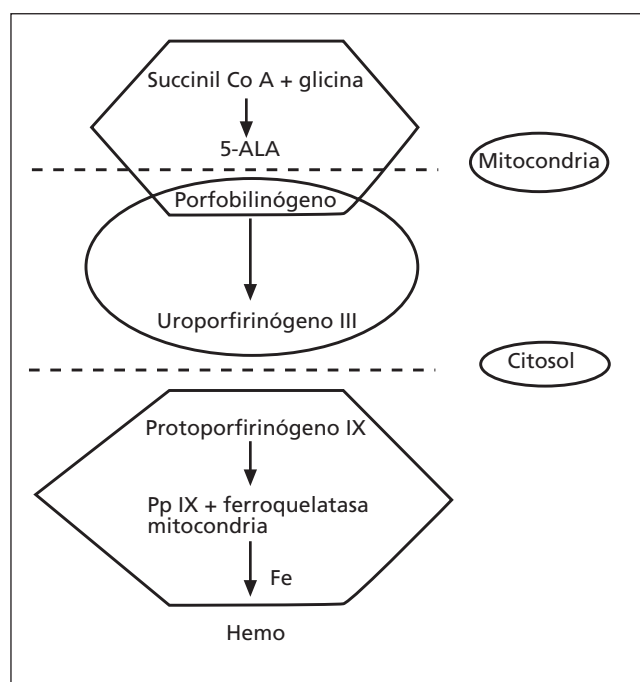


Fig. 2.- Síntesis y activación del ALA.

La acumulación de hemo ejerce un proceso de retroalimentación negativo sobre la 5-ALA sintasa, siendo este el primer enzima limitante en la síntesis de PpIX.

Así, la administración oral de 5-ALA, estimula la síntesis del grupo hemo dentro de la célula, produciendo una acumulación de porfirinas endógenas, principalmente de Pp IX. Este acúmulo intramitocondrial de Pp IX es debido a que la capacidad de la ferroquelatasa es limitada, consiguiendo sobrepasar el mecanismo de retroalimentación negativa que produce la concentración del grupo hemo sobre la 5-ALA sintasa. El fenómeno de sobreproducción de Pp IX tras la administración de 5-ALA, se manifiesta en mayor medida en las células tumorales que en los tejidos sanos circundantes, lo que supone cierta selectividad por los tejidos neoplásicos (5,9).

Por otra parte, determinados tipos histológicos tumorales, como los adenocarcinomas, tienden a incrementar la actividad de la porfobilinógeno-deaminasa, obteniendo como producto final un aumento en la concentración de PpIX y un descenso en la actividad de la ferroquelatasa,

lo que determina una acumulación de PpIX en el tumor, ya que también se encuentra disminuida la vía de conversión de PpIX a hemo.

Los fotosensibilizadores endógenos, a diferencia de los exógenos, requieren un tiempo de latencia necesario para que el tejido tumoral active o transforme el profármaco a su forma activa. Además, se debe tener en cuenta, en el momento de irradiación, que exista una mayor concentración de este metabolito activo en las células tumorales que en las células sanas. Se ha observado diferencias interindividuales en el tiempo de obtención de las concentraciones máximas de PpIX tras la administración de ALA, oscilando este entre 2,9-9 horas (6).

LUGAR DE ACCIÓN

No se conoce todavía el mecanismo preciso por el cual los agentes fotosensibilizantes, tienden a concentrarse en las células tumorales. Esta capacidad de localización celular se ha relacionado con la posibilidad de que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) jueguen un papel importante en su proceso de distribución plasmática, ya que se ha observado una alta concentración de estos agentes en tejidos que expresan una alta cantidad de receptores para LDL. Por tanto, la mayor afinidad de los agentes fotosensibilizantes por las células tumorales vendría determinada por la existencia de un mayor número de receptores de LDL en las células tumorales frente a las células sanas.

Sin embargo, parece ser que este no es el único mecanismo de localización celular ya que también se han relacionado determinados agentes fotosensibilizantes con lipoproteínas de alta densidad (HDL) (10). Existen otros factores como variaciones en el pH, mayor captación en células tumorales con un pH inferior a las células sanas, y como el grado de hidrofobicidad (formas liposómicas frente a formas acuosas) que podrían participar en el proceso de distribución celular de los agentes fotosensibilizantes (10).

Esto determina que la capacidad de retención de estos agentes por las células tumorales sea muy superior al de las células sanas (2-3 a 1), lo que implica que con dosis bajas de fotosensibilizador se logre la destrucción selectiva del tumor.

A nivel tumoral, los fotosensibilizadores tienden a concentrarse tanto a nivel celular como vascular, junto con la vascularización del tejido sano, en la proximidad de la lesión neoplásica. Por tanto, el efecto fototóxico puede producir la muerte celular por su acción directa sobre la propia célula o de forma indirecta al actuar sobre la vascularización del tumor, provocando su muerte (5).

El mecanismo de destrucción celular dependerá del agente fotosensibilizante utilizado. Así el porfímero sódico produce la destrucción de la vascularización tumoral, un efecto que parece ser selectivo, ya que lo hace en unas regiones donde la concentración de fotosensibilizador es similar al existente en el tejido sano colindante (5).

Sin embargo, el hecho de producir la muerte de células mediante la destrucción vascular y no por su acción directa sobre la célula, puede originar la aparición de estirpes celulares resistentes al mismo, dando lugar a la aparición de células hipóxicas, como respuesta al daño vascular, pero viables, en el espacio existente entre la región tumoral con daño vascular y las células sanas bien profundizadas (5).

Para evitar la aparición de células hipóxicas se suele disminuir la dosis de luz que se aplica, disminuyendo el consumo de oxígeno celular y manteniendo una concentración adecuada de oxígeno en el tejido tumoral. Otra forma de evitar la aparición de células hipóxicas consiste en la administración fraccionada de la luz a intervalos de 20-50 segundos, alternando ciclos de luz y oscuridad. Durante estos últimos ciclos se puede originar la reoxigenación del tejido. El tiempo estimado para llevar a cabo este proceso de regeneración celular es similar al necesario tras la administración de una radiación ionizante, por lo que periodos de oscuridad muy prolongados (más de 6 horas) puede traducirse en una disminución en la respuesta tumoral, al favorecerse los procesos de regeneración celular (5,11).

El ALA, a diferencia del porfímero sódico, ejerce su efecto de forma directa sobre la célula, provocando su muerte (2,6). Al irradiar los tejidos cargados con Pp IX con una luz en su espectro de absorción entre 585-720 nm, y en presencia de oxígeno molecular, se produce la liberación de especies reactivas de oxígeno y radicales libres causando la peroxidación de lípidos y escisiones en el ADN, provocando la inactivación de los canales de la membrana mitocondrial, así como la desorganización de las membranas lisosomiales y plasmáticas, lo que produce la apoptosis celular (12). Así, determinados órganos como el páncreas, que se caracterizan porque sus células sanas, a diferencia de las células tumorales, poseen muchas mitocondrias y son resistentes al estrés oxidativo, son más sensibles a este tipo de terapia, ya que el proceso de destrucción celular se centra únicamente en las células tumorales (5).

En definitiva, para obtener el efecto máximo, el fotosensibilizador debe presentar la máxima absorción a la longitud de onda utilizado, poseer alto poder de penetración y una alta afinidad por las células tumorales.

EFECTOS ADVERSOS

A pesar de la diferente capacidad de captación de los agentes fotosensibilizadores por parte de las células tumorales, estos no son completamente específicos del tejido tumoral, por lo que siempre se observará un efecto en el tejido sano.

Cuando se administra ALA, este efecto colateral se debe principalmente a la lenta conversión de PpIX a hemo, el cual no tiene efecto fotosensibilizador. Por otra parte, puede producirse una disminución en la concentra-

ción del fotosensibilizador antes de que se inicie la FOT. Esto es debido a la existencia de una reacción química que conduce a la destrucción del fotosensibilizador al mismo tiempo que se produce la exposición a la luz. Este fenómeno hace posible sobredosificar los campos a tratar para obtener la máxima penetración de la luz sin causar un daño significativo al tejido sano. Sin embargo, las células malignas serán destruidas solamente si existe suficiente sensibilizador acumulado, así que si existe una disminución en la viabilidad de estos agentes antes que se produzca esta reacción química, puede dar lugar a concentración subóptima de sensibilizador (2).

La toxicidad de esta técnica es órgano-específica y depende del lugar y del órgano, el cual se está irradiando y de la selectividad del fotosensibilizador. Sin embargo, también podemos observar toxicidades relacionadas con los sensibilizadores por sí mismos, independientemente del sitio u órgano donde se vaya a administrar. Los efectos adversos que pueden presentarse dependen de (5):

- Localización tumoral.
- El agente fotosensibilizante.
- El tiempo transcurrido entre la administración del agente fotosensibilizante y la irradiación luminosa.
- La sensibilidad de la piel después del tratamiento.

Estos efectos tóxicos se pueden dividir en agudos y crónicos.

Los efectos agudos ocurren durante las primeras exposiciones a la luz, apareciendo escozor, quemaduras y cosquilleo en la zona irradiada por la luz. La duración de estos efectos puede durar varias horas, disminuyendo la intensidad progresivamente y raramente suele llegar a varios días. También son comunes tras la exposición de la luz, eritemas y edemas con erosión y formación de costras, las cuales tienden a desaparecer a las 2- 6 semanas (2).

La administración de algunos fotosensibilizadores puede causar una cierta hinchazón del área tratada. En caso de aparecer este cuadro se recomienda la administración de esteroides o antiinflamatorios (2).

Los efectos crónicos que se observan son hipopigmentación e hiperpigmentación, que tienden a remitir en 6 meses. Se han observado cuadros de hiperpigmentación durante el tratamiento del hirsutismo con FOT, así como la caída del cabello cuando se administra a pacientes con enfermedad de Bowen (13).

La administración de FOT puede producir aberraciones cromosómicas, alquilaciones del ADN y roturas en la cadena de ADN, aunque existe un bajo riesgo de carcinogenicidad.

La FOT puede causar dolor. La intensidad de este cuadro dependerá de la localización tumoral y del fármaco fotosensibilizador administrado. La mayoría de los pacientes encuentran alivio tras la administración de analgésicos tipo ácido acetilsalicílico o paracetamol. En algunos casos esporádicos será necesario administrar algún anestésico local antes de iniciar la FOT.

La mayoría de los fotosensibilizadores, aunque no se concentran en la piel, pueden encontrarse en pequeñas concentraciones durante varias semanas. Es el caso del porfímero sódico, que se ha visto determinados casos en los cuales se ha detectado la existencia de pequeñas cantidades en la piel hasta un año después de su administración. Por el contrario, el ALA es eliminado casi completamente del plasma sanguíneo en las primeras 48 horas tras su administración (2).

En líneas generales, parece ser que la fotosensibilidad de la luz puede durar aproximadamente unas 24-48 horas. Durante este periodo de tiempo se deben tomar medidas de precaución tales como mantener el área de la piel irradiada protegida, así como tratar la piel suavemente y no frotar el área hasta que la sensibilidad haya remitido. Se recomienda evitar las revisiones oculares durante el periodo de tratamiento ya que las retinas de los ojos son también más vulnerables a la luz (14).

No está claro que los protectores solares puedan evitar el efecto de la luz sobre los agentes fotosensibilizadores acumulados en la piel, ya que estos se activan mediante la radiación visible, más que la radiación ultravioleta.

APLICACIONES

Actualmente, la FOT se ha utilizado, principalmente en tumores de origen dermatológicos, en pacientes diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello, así como en tumores del sistema gastrointestinal. Por otra parte, al tratarse de una opción terapéutica relativamente reciente se está extendiendo su uso en otros tipos de tumores como pulmón, páncreas, etc.

CÁNCER DE ESÓFAGO

El único tratamiento curativo para este tipo de tumores es la cirugía, aunque la enfermedad es reseccable en muy pocos pacientes (39%). El peor pronóstico del cáncer de esófago, se debe en parte a que permanece indetectable hasta que la enfermedad se encuentra en un estadio avanzado. En la mayoría de los casos, los tratamientos alternativos a la exéresis tumoral, tienen únicamente carácter paliativo (15). El objetivo principal de estas terapias es abrir el lumen esofágico, para permitir la deglución del paciente. En estos casos se ha utilizado como agente fotosensibilizador el porfímero sódico a dosis de 2 mg/kg, en perfusión intravenosa lenta, administrada 48 horas antes de la irradiación con luz láser con una $\lambda = 630$ nm. La luz puede ser repartida circunferencialmente usando cilindros difusores de fibra de cuarzo. La longitud de los difusores puede variar de 2 a 7 cm, según el tamaño tumoral que se vaya a tratar.

Se han realizado dos estudios prospectivos para determinar el papel de la FOT como alternativa terapéutica en el tratamiento de la disfagia en pacientes con

cáncer de esófago. Estos estudios demuestran que la FOT no sólo mejora el cuadro de disfagia, sino también se observa una mejora del *performance status* del paciente, la ingesta y ganancia de peso. La duración de esta mejoría fue significativamente mayor que tras la ablación térmica (84 vs 53 días). Los principales efectos adversos que aparecieron fueron, quemaduras (18-19%), perforación esofágica (1%) y fístulas traqueoesofágicas, así como aspiraciones y formación de estructuras esofágicas (16,17).

La dosis de luz que se requiere para obtener una profundidad de necrosis de 6 o más milímetros, es de 150 a 300 J/cm. La profundidad de necrosis obtenida está directamente relacionada con el fotosensibilizador usado. Así la profundidad de necrosis obtenida tras la administración de un fotosensibilizador exógeno, es de 6 mm, comparado con los 2 mm obtenidos tras la administración de 5-ALA (17).

El tiempo de tratamiento necesario para que la luz se distribuya en un rango fluyente no térmico, es de 10-20 minutos, la duración de la respuesta es 10-15 semanas (17).

Por otra parte, se han diseñado diversos estudios para determinar la eficacia de la FOT como tratamiento curativo en pacientes con cáncer esofágico en estadios poco avanzado. Concretamente Sibille y cols. (18) observaron una prolongación de la supervivencia tras la administración de terapia fotodinámica, utilizando como fotosensibilizador derivados de la hematoporfirina, y como fuente de luz, el láser a una longitud de onda de 630 nm, en tumores esofágicos de tipo escamoso y adenocarcinoma.

La supervivencia a los 5 años fue del 74%, pero asociándose con una alta incidencia de formación de estructuras esofágicas. Esta supervivencia no se ve influenciada por la administración concomitante de quimioterapia o radioterapia. Se observó, sin embargo una ligera diferencia en las dosis administradas de fotosensibilizador según se utilizaron los derivados de la hematoporfirina o los nuevos fotosensibilizadores (tetra-m-hidroxifenil-clorin)-MTHPC. Este último es un potente fotosensibilizador, que puede administrarse a dosis más baja y requiere tiempos de irradiación más cortos (18).

Para limitar los daños colaterales provocados por la administración de la terapia fotodinámica se han seguido determinadas estrategias, basadas en limitar la penetración de la luz al tejido, modificando la longitud de onda de la luz de activación. Con esta finalidad se ha realizado un estudio que compara la irradiación de luz láser a $\lambda = 630$ nm frente a 570 y utilizando como fotosensibilizador los derivados de la hematoporfirina. El resultado del mismo muestra que la efectividad es idéntica para ambas longitudes de onda (2,3,19).

Por otra parte, se ha observado una mayor frecuencia de fibrosis transmural, con la administración de luz a una $\lambda = 630$ nm frente a una mayor incidencia de fibrosis superficiales cuando se utilizaba una luz con una $\lambda = 517$ nm. Sin embargo, la irradiación luminosa a esta última

longitud de onda, junto con la administración de MTHPC puede reducir la aparición de efectos adversos (19).

Actualmente la FOT ocupa un segundo escalón en las medidas paliativas endoscópicas para el tratamiento de los cánceres esofágicos, debido principalmente a su elevado coste y a su dificultad en la técnica (17).

CÁNCER DE PULMÓN

Se ha utilizado la FOT en pacientes con cáncer de pulmón, tanto en estadios primarios como en tumores más avanzados (19). La administración de la FOT en pacientes con tumores broncogénicos se realiza de forma similar a los pacientes con cánceres esofágicos.

Con la finalidad de determinar la eficacia de la FOT en este tipo de pacientes, Monghisi y cols. (21) realizaron un estudio comparativo en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio II con una obstrucción bronquial intraluminal superior al 50%. Se seleccionaron 15 pacientes a los que se les administró, como agente fotosensibilizante, el porfímero sódico a una dosis de 2 mg/kg/IV y como fuente luminosa, luz roja $\lambda = 630$ nm y a una dosis de 200 J/cm². Al mes de tratamiento, se observó en el grupo de pacientes que había recibido FOT un mayor diámetro de la luz bronquial que en los pacientes que había sido sometidos a ablación térmica.

Por otra parte, Baas y cols. (22) realizaron un estudio en 5 pacientes diagnosticados de mesoteliona pleural maligno, los cuales fueron sometidos a exéresis quirúrgica y posteriormente se les administró FOT. El agente fotosensibilizante utilizado fue el THPC, así como luz roja a una $\lambda = 652$ nm. El seguimiento de los pacientes fue de 9-11 meses, al cabo de los cuales el 80% de los mismos permanecían vivos sin signos de recurrencia tumoral.

CÁNCER COLORRECTAL

Los estudios realizados en pacientes con cáncer colorrectal a los que se les administró FOT son anecdóticos y limitados tanto en número de pacientes como en el objetivo del estudio. Se ha observado necrosis tumoral a una profundidad de 15 mm, obteniendo tasas de respuestas completas en el 50% de los pacientes a los 15 meses de seguimiento, presentando disminución del sangrado y de la constipación en 7 de 10 pacientes. Sin embargo, en pacientes con tumores en estadios más avanzados se ha observado la aparición más frecuente de hemorragias, estenosis, perforación y necrosis tumoral, así como un menor rango de respuestas. Por ello se recomienda únicamente administrar FOT en pacientes con tumores pequeños (23).

Loh y cols. (24) observaron la erradicación del tumor en 7 de 9 pacientes tras realizar un seguimiento de 9-56 meses. Únicamente se observó como reacción adversa la aparición de quemazón.

CÁNCER DE VEJIGA Y PRÓSTATA

Se ha utilizado la FOT en el tratamiento de cáncer de vejiga *in situ* o enfermedad microscópica. La dosis empleadas es de 15-20 J/cm². Se han obtenido rangos de respuestas que rondan el 75% en tumores papilares. Sin embargo en lesiones cuyo diámetro superan los 1,5 cm, el rango de respuestas completas es significativamente menor (33%) (2).

La FOT también se ha utilizado en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata. Así Chang y cols. (25) administraron como agente fotosensibilizador el THPC y como fuente luminosa, luz roja con una $\lambda = 650$ nm. Se observó una atrofia glandular, sin alteraciones en el estroma y sin cambios en el tamaño de la glándula prostática.

TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Gluckman y cols. (26) trataron un total de 41 pacientes cuyos diagnósticos englobaban tanto carcinoma *in situ*, como carcinomas de células escamosas. Se administró como agente fotosensibilizador derivados de la hemato porfirina y la luz irradiada con una $\lambda = 630$ nm, a una dosis de 50-100 J/cm². Los resultados obtenidos dependían del diagnóstico de partida. Así, de los 8 pacientes diagnosticados de carcinoma *in situ* en la cavidad oral, se obtuvo un rango de respuestas completas y parciales del 87,5 y 12,5% respectivamente. Se observó la aparición de recurrencia tumoral en dos pacientes tras un seguimiento de 5-53 meses. En los 25 pacientes diagnosticados de carcinoma de células escamosas en estadios iniciales, se observó una tasa de respuestas completas del 56% y de respuestas parciales del 24%. Los mejores resultados se obtuvieron cuando la localización tumoral era la cavidad oral u orofaríngea, donde 11 de 13 pacientes consiguieron alcanzar una respuesta completa y los dos restantes presentaron una respuesta parcial. Sin embargo, en 4 pacientes se observó recurrencia tumoral al año del tratamiento. En este estudio también participaron 8 pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello en estadios avanzados. En estos casos, se administró la FOT como medida paliativa, no mejorando los resultados obtenidos con los tratamientos estándares.

TUMORES CUTÁNEOS

Carcinoma de células basales (CCB)

Es la indicación más común no aprobada para el FOT, el rango de respuesta varía ampliamente dependiendo del tipo de carcinoma y de los protocolos individualizados. La mayor dificultad para determinar la eficacia de FOT, para el tratamiento de CCB, viene determinado por la ausencia histopatológica de la respuesta clínica, y al corto periodo de seguimiento del paciente. Generalmente los

carcinomas de células basales superficiales responden mucho mejor al FOT (del 50 al 100%). Algunos autores sugieren tratar con ALA y FOT con la finalidad de aumentar el rango de respuesta (1).

La elección de la fuente de luz láser frente a la luz visible, no parece incidir en el rango de cura o en el aspecto de imagen obtenido. La respuesta global para carcinoma de células basales nodulares varía entre el 10 y el 75%. Los mejores resultados se obtuvieron con la combinación de ALA con potenciadores de la acumulación de protoporfirina IX, tales como el dimetilsulfóxido, desferroxamina y EDTA, o con un segundo fotosensibilizador, por ejemplo el porfímero sódico (1).

Son necesarios sin embargo más estudios para definir y estandarizar el protocolo de tratamiento.

Carcinoma de células escamosas

El ácido delta-aminolevulinico es el agente fotosensibilizante más utilizado en la FOT cuando se aplica en tumores cuya histología es de células escamosas. El rango de respuestas completas en tumores *in situ* y en estadios iniciales, tras la administración tópica de ALA al 20% e irradiación luminosa a una dosis entre 30-540 J/cm² es del 40 al 100%. Sin embargo, el resultado obtenido en tumores más avanzado es solamente parcial. Así, en el estudio realizado por Calzavara y cols. (27), se obtuvo un rango de respuesta completa del 84%, en 18 tumores invasivos en estadios iniciales, a los 24-26 meses de tratamiento, donde solamente 2 de 6 tumores en estadios avanzados obtuvieron respuesta, pese a todo, los datos de FOT en este tipo de tumores son muy limitados.

Sarcoma de Kaposi

Se han obtenido resultados óptimos tras la administración sistémica de porfímero sódico a una dosis de 2 mg/kg como agente fotosensibilizante y con una intensidad de luz 50-130 J/cm² y una longitud de onda de 630 nm, apareciendo, sin embargo una alta frecuencia de efectos adversos (28).

Se recomienda una terapia fotodinámica con una menor dosis de porfímero sódico (1 mg/kg) y un incremento en la intensidad de la luz 250-300 J/cm². En este caso, el rango de respuesta oscila entre el 40-100%, y los rangos de respuesta completa son similares a otros procesos (28).

Melanoma maligno (MM)

La FOT no es efectiva en el tratamiento del MM cutáneo. El alto contenido de melanina limita la penetración dentro del tumor. Los MM menos pigmentados respon-

den mejor que los altamente pigmentados. La FOT en su estado actual no puede ser aceptada como una alternativa eficaz en la actualidad para el tratamiento del melanoma maligno cutáneo (29).

Metástasis cutáneas

El tratamiento de las metástasis cutáneas del carcinoma de pecho ha sido la indicación más frecuente para el FOT entre todas las formas de cánceres dermatológicos secundarios. Los rangos de respuesta completa son del 20% y las respuestas parciales son del 45%, con una alta frecuencia de recurrencia. Las lesiones inflamatorias caracterizadas por un extenso eritema no responden al FOT (2).

Enfermedad de Bowen (BD)

La administración de ALA y desferroxamina seguido por irradiación a 180-300 J/cm², obtiene una tasa de respuesta superior al 50%. La aplicación de ALA con luz convencional, resulta en una tasa de respuesta del 69 al 100%. La tasa de respuesta obtenida en pacientes con BD no tratados, sometidos a tratamiento con FOT, fue superior a la crioterapia con nitrógeno líquido. No se observaron efectos adversos como ulceraciones e infecciones típicos de la crioterapia (13).

Morton y cols. (30) encontraron unos rangos de respuesta completa superiores al aplicar luz roja en lugar de luz verde (88 y 48%, respectivamente) tras un año de tratamiento.

La fototerapia tópica y sistémica, representa una herramienta eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Bowen, generalmente en aquellos casos, donde la enfermedad ocupa zonas amplias del cuerpo o zonas más localizadas que puede alterar el aspecto físico de las personas (31).

OTROS TUMORES

Se ha administrado FOT en pacientes diagnosticados

de cáncer pancreático, hepatobiliar y de estómago. Sin embargo, no existen datos concluyentes sobre su eficacia real, ya que en muchos de estos estudios no está claramente diferenciada la población diana, así como las características del tratamiento aplicado. Por tanto es difícil obtener conclusiones claras sobre el papel que puede desempeñar esta alternativa terapéutica en este grupo de pacientes (1-3,19).

LIMITACIONES

La eficacia de la FOT viene determinada por el tamaño tumoral y la escasa capacidad de penetración que posee esta técnica. El poder de penetración de la luz a una longitud de onda de 630 nm (utilizada cuando se administra ALA y porfímero sódico) es de 0,2-2 cm. Entre los factores que limitan la penetración de la luz en el tumor se encuentran la presencia de coágulos de sangre, la existencia de tejido necrótico y la propia absorción de la luz por el fotosensibilizador. Debido a la escasa penetración de la FOT, los principales beneficios que presenta esta terapia son (32):

- Control local de los depósitos microscópicos remanentes después de una resección curativa del tumor.
- Destrucción de las células tumorales remanentes tras una cirugía voluminosa.
- Tratamiento primario en tumores pequeños.
- Cuidados paliativos.

Actualmente se están probando diferentes agentes fotorreactivos que requieren unas longitudes de ondas mayores (> 650 nm), lo que se traduciría en una mayor penetración en el tejido tumoral (33).

Otra limitación que presenta esta técnica es el excesivo coste que supone no sólo la adquisición de este material sino también su mantenimiento (especialmente la luz láser), aunque en un futuro y conforme se vaya avanzando en la tecnología de los fotodiodos pueden ir rebajándose los costes de estos productos (33).

Bibliografía

1. Katrin A, Salva MD. Photodynamic therapy: unapproved uses, dosages, or indications. *Clinics in dermatology* 2002; 20 (5): 571-81.
2. Hsi A, Rosenthal D, Glatstein E. Photodynamic therapy in the treatment of cancer. Current state of the art. *Drugs* 1999; 57 (5): 725-34.
3. Morton C, Brown SB, Collins S. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *British Journal of Dermatology* 200; 146: 552-67.
4. Moan J, Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen. *Photoderm Photobiol* 1991; 53: 549-53.
5. Webber J, Herman MD, Kessel D, Fromm D. Current concepts in gastrointestinal photodynamic therapy. *Annals of Surgery* 1999; 230 (1): 12-23.
6. Webber J, Kessel D, Fromm D. Side effects and photosensitization of human tissues after aminolevulinic acid. *J Surg Res* 1997; 68: 31-7.
7. Levy J, Chan A, Strong HA. The clinical status of benzoporphyrin derivative. *Proc Int Soc Optical Engineering* 1995; 2625: 86-95.
8. Van Geel IPG, Oppelaar, Onssoren YG, et al. Photosensitizing efficacy of m-THPC-PDT compared to Photofrin-PDT in the RIF1 mouse tumour and normal skin. *Int J Cancer* 1995; 60: 388-91.

9. Hinnen P, de Rogi F, van Vethuysen M, et al. Biochemical basis of 5-aminolaevulinic acid induce protoporphyrin IX acumulation: a study in patients with (pre)malignant lesions of the oesophagus. *Br J Cancer* 1998; 78: 6679-82.
10. Berg K, Anholt H, Moan J, et al. Photobiological properties of haematoporphyrin diesters: evaluation of possible applications in photochemotherapy. *J Photochem Photobiol B* 1995; 20: 37-45.
11. Bellnier DA, Dougherty TJ. A preliminary pharmacokinetic study of intravenous photofrin in patients. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14: 311-4.
12. Raff MC. Social controls on cell survival and death. *Nature* 1992; 356: 397-400.
13. Varma H, Wilson HA, Kurra C, et al. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinoma treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. *Br J Dermatol* 2001; 144: 567-71.
14. Herman HA, Webber J, Fromun D, Kessel D. Hemodynamic effects of 5-aminolevulinic acid in humans. *J Photochem Photobiol Biol* 1998; 43: 61-5.
15. Barr H, Dix AJ, Kendall C, Stone N. The potential role for photodynamic therapy in the management of upper gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 311-21.
16. Heir SK, Rothman KA, Heier LM, Rosenthal WM. Photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: light dosimetry and randomized comparison with Nd:YAG laser therapy. *Gastroenterology* 1995; 109: 63-72.
17. Lightdale CJ, Heier SK, Marcn M, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1995; 42 (6): 502-12.
18. Sibille A, Lambert R, Souquet JC, et al. Long term survival after photodynamic therapy for advanced malignant bronchial obstruction. *Laser Med Sci* 1993; 8: 269-73.
19. Ledo E, Ledo A. Phototherapy, photochemotherapy, and photodynamic therapy: unapproved uses or indications. *Clinics in Dermatology* 2000; 1881: 77-86.
20. Mathur P, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM. Treatment of early stage nonsmall cell lung cancer. *Chest* 2003; 123 (Supl.): 176-80.
21. Moghissi K, Dixou K, Parsons RJ. A controlled trial of Nd: YAG laser vs photodynamic therapy for advanced malignant bronchial obstruction. *Laser Med* 1993; 8: 269-73.
22. Bass P, Murrer L, Zoetmulder F, et al. Photodynamic therapy as adjuvant therapy in surgically treated pleural malignancies. *Br J cancer* 1997; 76: 819-26.
23. Barr H, Krasner N, Boulos P, Chattani P, Bown S. Photodynamic therapy for colorectal cancer: a quantitative pilot study. *Br J Surg* 1990; 77: 93-6 (abstract).
24. Loh C, Bliss P, Bown S, Krasner N. Photodynamic therapy for cillons adenomas of colon and rectum. *Endoscopy* 1994; 26: 243-6.
25. Chang S, Bounacoorsi G, Robert M. Institial and transurethral photodynamic therapy of the canine prostate using meso-tetra-m-hydroxyphenyl chlorin. *Int J Cancer* 1996; 67: 555-62.
26. Gluckman J. Hematoporphyrin photodynamic therapy: is there truly a future in head and neck oncology. Reflection on a 5 years experience. *Laryngocope* 1991; 101: 36-42 (abstract).
27. Calzavara-Pintoni. Repetitive photodynamic therapy with topical delta aminolevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial non melanoma skin tumors. *J Photocerm Photobiol* 1995; 29: 53-7 (abstract).
28. Bernstein Z, Wilson B, Oseroff A. Photofrin photodynamic therapy for treatment of AIDS related cutaneous Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999; 13: 1697-704.
29. Wolf. Photodynamic therapy in dermatology: state of the art. *J EADV* 2001; 15: 508-9.
30. Morton CA, Witehurst C, Moore J. Comparison of red and green light in the treatment of Bowen's disease by photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2000; 143: 767-72.
31. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol* 1998; 134 (2): 207-14.
32. Abulafi AM, Williams NS. Photodynamic therapy for cancer still awaiting rigorous evaluation. *Br Med J* 1992; 304: 589-900.
33. Popovic EA, Kaye AH, Hill JS. Photodynamic therapy of brain tumors. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14: 251-61.