



# Terapia fotodinámica, una nueva modalidad de tratamiento oncológico

José Julián Alcocer-Macías,<sup>1</sup> Jorge Cogordán Coló<sup>2</sup>

**RESUMEN** El desarrollo de la terapia fotodinámica (PDT) nos permite aplicar un nuevo método para tratamiento local en cáncer esofágico, pulmonar y otras malignidades en la piel, cabeza y cuello. La terapia fotodinámica incluye un agente fotosensible (photofrin), el cual cuando se expone a una luz de longitud de onda apropiada (láser), da lugar a radicales de oxígeno tóxicos que resultan en muerte celular. Este método es técnicamente fácil de aplicar, con anestesia local o general y disminuye el riesgo de complicaciones.

**Palabras clave:** Terapia fotodinámica, láser, photofrin.

**ABSTRACT** The development of photodynamic therapy (PDT) has provided a new method for local treatment in esophageal and lung cancer as well as in other malignancies in the skin, head and neck. The photodynamic therapy involves a photosensitizing agent (photofrin), which when exposed to light of the proper wavelength (laser), forms toxic oxygen radicals that result in cell death. This method is technically easy to perform, with local or general anesthesia and decreased risk of complications.

**Key words:** Photodynamic therapy, laser, photofrin.

## INTRODUCCIÓN

La terapia fotodinámica (PDT) fue descrita por primera vez en 1900 cuando el agente fotosensible acridina fue encontrado en la paramecia expuesta a la luz.<sup>1</sup> El primer uso clínico de la PDT fue llevado a cabo en el tratamiento de cáncer de piel en 1903.<sup>2</sup> Agentes fotosensibles como la porfirina fueron usados por primera vez en 1911 y son actualmente los más ampliamente usados.<sup>3</sup> En 1950 Lipson y col. prepararon derivados de hematoporfirina (HpD).<sup>4</sup> La hematoporfirina se encontró que era retenida en un gran porcentaje por las células de adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas,<sup>5-8</sup> y hasta este momento no se había probado que hubiese un agente mejor para la localización del tumor que la hematoporfirina. Usando múltiples sesiones de tratamiento con HpD, Lipson reportó respuesta terapéutica en un paciente con cáncer de mama.<sup>9</sup> A pesar de que el tumor no fue erradicado hubo evidencia de efecto citotóxico. En 1970 Dougherty y col.<sup>10,11</sup> mantuvieron un programa de investigación básica

y clínica en el cual estuvieron evaluando el mecanismo de acción de la PDT usando porfirina fotosensible; a través de los esfuerzos combinados de éstos y otros investigadores, la PDT es ahora explorada en algunas áreas de la oncología.

Actualmente hay algunos agentes fotosensibles que se encuentran en investigación y éstos incluyen tetrafenilporfirinas sulfato (TPPS), rodamina 123 y otros. Sin embargo los más comúnmente usados y evaluados son los que tienen base de porfirinas e incluyen derivados de hematoporfirina también conocidos como HpD o Photofrin I, y una mezcla refinada derivada de hematoporfirina llamada dihematoporfirina éter/éster conocida como DHE o Photofrin II.<sup>12</sup>

Ambos agentes se localizan en tumores, sin embargo se ha observado que se requiere dosis más baja de Photofrin II para ser fijado en el tumor. La absorción espectral para ambas porfirinas es similar, con una absorción pico de 405 nm. Dado que la longitud de onda de la luz es casi completamente absorbida a un milímetro de penetración, una longitud de onda de 630 nm es utilizada como terapéutica. Esto permite penetración más profunda al tejido y es la longitud de onda mejor seleccionada para PDT en cánceres humanos.

La entrada y retención de porfirina ha sido estudiada en modelos de laboratorio y se ha observado que la sustancia fotosensible es acumulada y retenida por el endotelio vascular a través del mecanismo de endocitosis.<sup>13-15</sup>

En modelos con ratas los niveles más altos se han encontrado en el hígado, glándulas adrenales y vejiga

<sup>1</sup> Jefe de Sala de Cirugía Cardiovascular, y <sup>2</sup> Jefe del Servicio de Cirugía Cardiorrástica y Vascular, Hospital Central Militar, México, D.F.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros:*

Dr. José Julián Alcocer Macías. Servicio de Cirugía Cardiorrástica, Sala de Cardiotórax 5º piso, 3ª sección, Hospital Central Militar. Av. Manuel Avila Camacho esquina Ejército Nacional. Lomas de Sotelo, México, D.F, C.P. 11250.

urinaria con niveles que declinan en el siguiente orden: páncreas, riñón, bazo, estómago, hueso, pulmón, corazón, músculo y cerebro.<sup>16-18</sup> La vida media en el suero del humano es de 20 a 30 horas, pero los componentes del agente fotosensible retenido en la piel se encuentran hasta por seis semanas. La retención del agente fotosensible por tejido neoplásico fue informada por primera vez por Figge en 1948.<sup>19</sup> Lipson y col. de nuevo mostraron que la HpD fue retenida en mayor cantidad por el tejido tumoral. La concentración de este agente fue determinada por fluorescencia emitida cuando el tumor fue irradiado con luz de longitud de onda apropiado.

Posteriormente otros investigadores demostraron que tanto la HpD como la DHE tuvieron mayor retención en tejido tumoral que en tejido normal.<sup>20-22</sup> También demostraron que después de la inyección del agente fotosensible es posible observar fluorescencia en tejido tumoral en un intervalo de tres horas, por lo que este método se ha utilizado para la detección y localización de la neoplasia.<sup>23</sup>

Para fines terapéuticos en cáncer el intervalo de tiempo que se utiliza es de 24 a 72 horas. Los mecanismos involucrados en la selectividad de DHE y HpD hacia el tejido tumoral no son bien conocidos y se continúan investigando. La posible explicación para este fenómeno se basa en rutas de liberación, uniones con lipoproteínas, cambios del pH en el estroma del tumor, factores de angiogénesis y el pobre drenaje linfático del tumor.<sup>24</sup>

## MECANISMO DE ACCIÓN

La PDT requiere de interacción simultánea entre un agente fotosensible y luz de longitud de onda adecuada con la presencia de oxígeno. Experimentos *in vitro* han demostrado que las células tumorales son resistentes a PDT con concentraciones bajas de oxígeno.<sup>25,26</sup> Otros modelos experimentales *in vivo* con ratas han demostrado la producción de radicales de oxígeno durante la PDT, y se menciona que éste es el elemento clave para este tratamiento. Se ha demostrado una disminución del efecto de PDT en presencia de baja concentración de oxígeno y una disminución del efecto del tratamiento en tejido con hipoxemia. Algunos estudios sugieren que las áreas de hipoxia en el tumor no responden igual a la PDT.<sup>27,28</sup>

Experimentos *in vitro* han demostrado que la lesión celular más temprana encontrada a nivel de célula tumoral es en la membrana plasmática y otras membranas celulares. Se cree que las membranas son el primer blanco debido a que el agente fotosensible se une a estas membranas al penetrar hacia las regiones intracelulares.<sup>29</sup> Experimentos con cultivos celulares muestran que la PDT causa que los movimientos celulares normales cesen y que se transformen en discos resistentes

de tipo plástico. Hoy hay fuertes evidencias de que el daño de la membrana celular se muestra con el desmoronamiento de bulas protuyendo de la membrana.<sup>30-32</sup>

Por otro lado la lesión mitocondrial se ha demostrado por inhibición de enzimas transportadoras de electrones, reducción en los niveles de trifosfato de adenosina y bloqueo de la fosforilación oxidativa.<sup>33</sup> Algunos estudios han mostrado lesión del núcleo con ruptura de DNA, pero no se cree que éste sea el mecanismo responsable de la muerte celular. Otros experimentos *in vivo* han sugerido que el endotelio de la neovascularización tumoral puede ser el primer blanco de la PDT.<sup>34</sup> Estos muestran que hay estasis en el flujo de sangre de arteriolas y vénulas después de la aplicación del tratamiento, y subsecuentemente agregación de neutrófilos y plaquetas que pueden permitir la liberación de componentes vasoactivos, incrementos en la coagulación y pérdida de la integridad de los vasos. Utilizando inhibidores de la ciclooxigenasa se ha demostrado una reducción del efecto de la PDT en arteriolas.<sup>35</sup> Por otro lado la PDT puede reducir la viabilidad del tumor dado la combinación de cambios en la concentración de trifosfato de adenosina, acidosis y un incremento en la presión intersticial del tumor.<sup>36,37</sup>

## MÉTODO DE APLICACIÓN

Para aplicación de la PDT, recientemente en los Estados Unidos de Norteamérica la *Federal Food and Drug Administration* (FDA), aprobó el primer medicamento fotosensible para aplicación endovenosa. Este medicamento no es una entidad química simple sino una mezcla de oligómeros, formado por éter y éster unidos a 8 porfirinas llamado Photofrin. La PDT con Photofrin es la primera combinación terapéutica de una droga y luz láser, y esta droga está comercialmente disponible para uso en padecimientos oncológicos como es el carcinoma esofágico y pulmonar.<sup>38</sup>

El primer paso del tratamiento consiste en la aplicación endovenosa de Photofrin a dosis de 2 mg/kg en dosis única. El segundo paso consiste en la aplicación de luz láser al tercer día de la aplicación de Photofrin, es decir, con un intervalo de 40 a 50 horas, las cuales deben ser rigurosamente respetadas para permitir la retención del agente fotosensible en el tumor y liberación del medicamento de otros tejidos. El Photofrin es activado por la luz láser normotérmica a una longitud de onda de 630 nm. Esta luz se libera por una fibra óptica la cual es pasada a través de un endoscopio o broncoscopio, lo que da al procedimiento una similitud con cualquier endoscopia de rutina. Debido a que esta luz es normotérmica no se generan altas temperaturas intratorácicas. Una segunda aplicación de luz láser puede ser dada entre las 96 y 120 horas postaplicación de Photofrin, siendo

recomendable al quinto día realizar una gentil debridación del tumor residual.

Los pacientes pueden recibir un segundo ciclo de PDT con aplicación de Photofrin 30 días después de haber iniciado la terapia y es posible realizar hasta tres ciclos cada uno con 30 días de diferencia. Es mandatorio evaluar al paciente antes de cada nuevo ciclo y descartar fístula traqueobronquial.<sup>39</sup>

El láser utilizado para la PDT es un dye láser el cual genera una luz de onda continua. Los dos tipos de láseres pueden ser: 1) argon-dye (coheren) ó 2) KTP/YAG-dye (lasercope). El dye puede emitir un espectro de longitud de onda que puede ser modificado; este láser produce una luz roja que es transmitida por una fibra óptica de cuarzo flexible e ideal para uso endoscópico. La longitud de onda usada para PDT es de 630 nm porque da una óptima penetración en el tejido tumoral con activación del agente fotosensible. La fibra óptica por la cual se transmite el láser termina en punta cilíndrica la cual libera luz en forma circunferencial.

Esta punta se encuentra en medidas de 1 y 2.5 cm para usar dependiendo de la longitud de la masa tumoral. En caso de obstrucción total es necesario insertar la punta y difundir el láser directamente en la masa tumoral. También es recomendable conectar el endoscopio a una cámara para observar en monitor el tratamiento.<sup>40</sup>

## COMENTARIO

La PDT puede ser utilizada para mejorar las obstrucciones bronquiales causadas por cualquier tipo de tumor. Así mismo, pacientes con tumores endobronquiales quienes no son candidatos a cirugía deben ser considerados para tratamiento con PDT. Se ha demostrado que todos los tipos histológicos de tumor endobronquial responden al tratamiento con PDT, y no hay diferencia estadística entre la respuesta del adenocarcinoma primario o de células escamosas.<sup>41</sup> Furuse informa excelentes resultados con tumores de  $\leq 1$  cm en cáncer pulmonar de localización central. Por otro lado la PDT puede mejorar y/o retrasar la progresión del tumor y sus síntomas acompañantes tales como sangrado, secreciones y disnea, mejorando la calidad de vida y mejorando el tiempo de supervivencia.<sup>42</sup> La PDT para carcinoma de esófago causa complicaciones mínimas y puede ser considerado como tratamiento alternativo para pacientes con esófago de Barrett con severa displasia, o pacientes considerados para cirugía con carcinoma en estadio I, quienes tienen un alto riesgo quirúrgico. El tratamiento paliativo para cáncer esofágico no curable es igual o mejor que los informados por la mayoría de los regímenes de tratamientos convencionales.<sup>43</sup>

Las ventajas de la PDT son que técnicamente es fácil aplicar, provoca destrucción selectiva del tumor, tiene

menor posibilidad de perforación bronquial o esofágica, puede ser aplicada con anestesia local o general, disminuye el riesgo de sangrado intraoperatorio, no hay humo como en otro tipo de procedimientos con láser y se puede combinar con otro tipo de tratamientos como stents, quimio o radioterapia y cirugía. Los efectos locales seguidos a la aplicación de la PDT pueden ser disfagia y dolor torácico transitorios. Los efectos sistémicos asociados al tratamiento son: fiebre, náusea, constipación y fotosensibilidad.<sup>38</sup>

En nuestra opinión particular consideramos que si este nuevo tratamiento ofrece mejores expectativas de vida en los pacientes portadores de cáncer esofágico y bronquial en etapa terminal, y por otro lado la posibilidad de curación en etapas tempranas, esperamos que esta terapéutica pronto sea aplicable en nuestro país y podamos ofrecer a nuestros pacientes otras alternativas de tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Raab O. Über die wirkung fluoreszierenden stoffen. *Infusoria Z Biol* 1900; 39: 524.
2. Jesionek A, Tappeiner VH. Zur behandlung der huatcarcinomit mit fluorescierenden stoffen. *Muench Med Wochenshr* 1903; 47: 2042.
3. Hausman W. Die sensibilisierende wirkung deshematoporphyrins. *Biochem Z* 1911; 30: 276.
4. Lipson RL, Baldes EJ. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative. *Arch Dermatol* 1960; 82: 508-516.
5. Gray M, Lipson RI, Macek JVS et al. Use of hematoporphyrin derivative in detection and management of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 9: 766-771.
6. Gregorie HB Jr, Horger EO, Ward JL et al. Hematoporphyrin-derivative fluorescence in malignant neoplasms. *Ann Surg* 1968; 167: 820-828.
7. Lipson RL, Baldes EJ, Gray MJ. Hematoporphyrin derivative for detection and management of cancer. *Cancer* 1967; 20: 2254-2257.
8. Lipson RL, Baldes EJ, Olsen AM. The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection. *J Natl Cancer Inst* 1961; 26: 1-11.
9. Lipson RI, Gray MJ, Baldes EJ. Hematoporphyrin derivative for detection and management of cancer. In: *Proceedings of the 9th International Cancer Congress, Tokyo, Japan 1966*: 393.
10. Dougherty TJ, Grindley GE, Fiel R et al. Photoradiation therapy II. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55: 115-121.
11. Dougherty TJ. Photosensitizers. Therapy and detection of malignant tumors. *Photochem Photobiol* 1987; 45: 874-889.
12. Dougherty TJ, Potter WR, Weishaupt KR. The structure of the active component of hematoporphyrin derivative. In: *Doiron DR, Gomer CJ (eds). Porphyrin localization and treatment of tumors. New York: Alan R Liss 1984*: 301.

13. Bugelski PH, Porter CW, Dougherty TJ. Autoradiographic distribution of hematoporphyrin derivative in normal and tumor tissue of the mouse. *Cancer Res* 1981; 41: 4606-4612.
14. Selman SH, Kreimer-Birnbaum M, Klauning JE et al. Blood flow in transplantable bladder tumors treated with hematoporphyrin derivative and light. *Cancer Res* 1984; 44: 1924-1927.
15. Star WM, Marijijnissen HP, Van den Berg-Blok AE et al. Destruction of rat mammary tumor and normal tissue microcirculation by hematoporphyrin derivative photoradiation observed in vivo in sandwich observation chambers. *Cancer Res* 1986; 46: 2532-2540.
16. Barel A, Jori G, Perin A et al. Role of high, low and very low-density lipoproteins in the transport and tumor-delivery of hematoporphyrin in vivo. *Cancer Lett* 1986; 32: 145-150.
17. Bellnier DA, Henderson BW. Determinants for photodynamic tissue destruction. In: Henderson BW, Dougherty TJ (eds). *Photodynamic Therapy*. New York: Marcel Dekker 1992: 117.
18. Jori G, Tomio L, Reddi E et al. Preferential delivery of liposome-incorporated porphyrins to neoplastic cells in tumour-bearing rats. *Br J Cancer* 1983; 48: 307-309.
19. Pass HI. Photodynamic therapy for lung cancer. *Chest Surg Clin North Am* 1991; 1: 135-151.
20. Figgie FHJ, Weiland GS, Manganiello LOJ. Cancer detection and therapy. Affinity of neoplastic embryonic and traumatized tissue for porphyrins and metallo-porphyrins. *Proc Soc Exp Biol Med* 1948; 68: 640-641.
21. Gomer CJ, Dougherty TJ. Determination of [<sup>3</sup>H] and [<sup>14</sup>C] hematoporphyrin derivative distribution in malignant and normal tissue. *Cancer Res* 1979; 39: 146-151.
22. Kaye AH, Morstyn G, Ashcroft RG. Uptake and retention of hematoporphyrin derivative in an in vivo/in vitro model of cerebral glioma. *Neurosurgery* 1985; 17: 883-890.
23. Kessel D. Effects of photoactivated porphyrins at the cell surface of leukemia L 1210 cells. *Biochemistry* 1977; 16: 3443-3449.
24. Cortese DA, Kinsey JH, Woolner LB et al. Hematoporphyrin derivative in the detection of radiographically occult lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 1087-1088.
25. Tochner Z, Mitchell JB, Smith P et al. Photodynamic therapy of ascites tumors within the peritoneal cavity. *Br J Cancer* 1986; 53: 733-736.
26. Lee S, Forbes IJ, Betts WH. Oxygen dependency of photocytotoxicity with haematoporphyrin derivative. *Photochem Photobiol* 1984; 39: 631-634.
27. Mitchell JB, McPherson S, DeGraff W et al. Oxygen dependence of hematoporphyrin derivative-induced photoinactivation of chinese hamster cells. *Cancer Res* 1985; 45: 2008-2011.
28. Jamieson CH, McDonald WN, Levy JG. Preferential uptake of benzoporphyrin derivative by leukemic versus normal cells. *Leuk Res* 1990; 14: 209-219.
29. Pope AJ, Masters W, MacRobert AJ. The photodynamic effect of a pulsed dye laser on human bladder carcinoma cells in vitro. *Urol Res* 1990; 18: 267-270.
30. Andreoni A, Cubeddu R, DeSilvestri S et al. Effects of laser irradiation on hematoporphyrin-treated normal transformed thyroid cells in culture. *Cancer Res* 1983; 43: 2076-2080.
31. Borrelli MJ, Wong RSL, Dewey WC. A direct correlation between hyperthermia induced bleeding and survival in synchronous G, CHO cells. *J Cell Physiol* 1986; 126: 181-190.
32. Volden G, Christensen T, Moan J. Photodynamic membrane damage of hematoporphyrin in derivative treated NHIK 3025 cell in vitro. *Photobiochem Photobiophys* 1981; 3: 105.
33. Hilf R, Murrant RS, Narayanan U et al. Hematoporphyrin derivative-induced photosensitivity of mitochondrial succinate dehydrogenase and selected cytosolic enzymes of R3230AC mammary adenocarcinomas of rats. *Cancer Res* 1984; 44: 1483-1488.
34. Wieman TJ, Mang TS, Fingar VS et al. Effect of photodynamic therapy on blood flow in normal and tumor vessels. *Surgery* 1988; 104: 512-517.
35. Fingar VH, Wieman TJ, Doak KW. Role of thromboxane and prostacycline release on photodynamic therapy-induced tumor destruction. *Cancer Res* 1990; 50: 2599-2603.
36. Dodd NJ, Moore JV, Poppitt DG et al. In vivo magnetic resonance imaging of the effects of photodynamic therapy. *Br J Cancer* 1989; 60: 164-167.
37. Mattiello J, Evelhoch JL, Brown E et al. Effect of photodynamic therapy on RIF-I tumor metabolism and blood flow examined by 31 P and 2H NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 1990; 3: 64-67.
38. Pass HI. Photodynamic therapy in oncology. Mechanisms and clinical use. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 443-456.
39. Heier SK. Photodynamic therapy for esophageal malignancies. In: Barkin JS, O'Phelan CA (eds). *Advanced therapeutic endoscopy*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press 1994: 57-65.
40. Marcon NE. Photodynamic therapy and cancer of the esophagus. *Semin Oncol* 1994; 21 (suppl 15): 20-23.
41. McCaughan JS Jr. Photodynamic therapy of endobronchial and esophageal tumors, an overview. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14: 223-233.
42. Furuse K, Fukuoka M, Kato H et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1852-1857.
43. Overholt BF, Panjehpour M. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: clinical update. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1719-1789.
44. Pass HI. Photodynamic therapy in oncology. Mechanisms and clinical use. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 443-456.