

CASO CLÍNICO

## *Terapia fotodinámica: aplicación en dos pacientes con metástasis endobronquiales de adenocarcinoma extrapulmonar*

IVÁN CAVIEDES S.\*, LEONARDO BADÍNEZ V.\*\*\*, ANDRÉS CÓRDOVA B.\*\*\*,  
KAREN GOSET P.\*\* y GABRIEL ZELADA S.\*\*\*

### PHOTODYNAMIC THERAPY: APPLICATION IN TWO PATIENTS WITH EXTRAPULMONARY ADENOCARCINOMA AND ENDOBONCHIAL METASTASES

*Photodynamic therapy is based on the iv administration of a photosensibilizant drug (usually an hematoporphyrin derivative). This complex is intensively uptaken by the tumoral cells. Later, a laser photostimulation whose potency and wave length has been pre established, is applied through a flexible bronchoscopy. Using this method, singlet state excited oxygen molecules are generated, producing a series of structural changes that lead to cell destruction. Based on this principle, this therapy has been used in multiple parenchymas: skin, esophagus, bladder, retina, bronchial tree and so on. In relation to this last parenchyma, the published evidence supports this technique because it induces long permeabilization periods of obstructive bronchial tumours in non-small cells cancers and in endobronchial metastases of non-pulmonary primary cancer. In this first national experience, we present two patients with an advanced extrapulmonary adenocarcinoma with endobronchial metastases. In both (the first one with colon cancer and the second with breast cancer), we have achieved a satisfactory and continued bronchial permeabilization of the right bronchial tree for 5 and 3 months respectively. The beginning of this therapy in our country has continued with other successful applications done by our team in esophagus and skin, creating a working and studying area on this field. In this paper we also reviewed its theoretical base and application forms.*

**Key words:** Photodynamic therapy; interventional bronchoscopy; lung cancer; endobronchial metastases.

### RESUMEN

*La terapia fotodinámica consiste en la administración de un fármaco fotosensibilizante (generalmente derivado de la hematoporfirina), que es ávida y especialmente captado por las células tumorales. Posteriormente se aplica una fotoestimulación con láser con una potencia y una longitud de onda previamente establecidas por medio de una broncoscopia flexible. Con este método se generan moléculas con oxígeno en estado excitado de **singlete**, produciendo una serie de cambios estructurales que llevan a la destrucción celular<sup>2,3</sup>. Basándose en este principio se ha utilizado esta terapia en múltiples parénquimas: piel, esófago, vejiga, retina y árbol bronquial entre otros. En relación a este último, la evidencia publicada favorece a esta técnica por inducir períodos prolongados de permeabilización de tumores bronquiales obstructivos, en cánceres no de células pequeñas*

\* Servicio Broncopulmonar, Clínica Alemana de Santiago y \*\* Servicio de Radioterapia, Clínica Alemana de Santiago.  
\*\*\* Físico.

*y metástasis endobronquiales de cánceres primarios de otro origen<sup>4</sup>. En esta primera experiencia nacional presentamos dos pacientes en etapas avanzadas de adenocarcinoma extrapulmonar con metástasis endobronquial. En ambas pacientes (la primera con un cáncer de colon y la segunda con un cáncer de mama), hemos conseguido permeabilización bronquial satisfactoria y prolongada del árbol bronquial derecho, por períodos de 5 y 3 meses respectivamente. El inicio de esta terapia en nuestro país ha continuado con otras aplicaciones exitosas realizadas por nuestro grupo en esófago y en piel, creando un área de trabajo y estudio en este campo. Revisamos además su fundamento teórico y su forma de aplicación.*

## CASOS CLÍNICOS

### Paciente 1

Paciente de sexo femenino de 49 años de edad, con antecedente de adenocarcinoma de colon resecaado en 1998. Permaneció en condiciones satisfactorias y sin evidencia de recidiva ni metástasis hasta fines del año 2001, en que presentó sensación de estrechez torácica y disnea de esfuerzo progresiva. En el examen físico presentaba sibilancias localizadas en el hemitórax derecho, destacando una Rx de tórax con atelectasia del lóbulo inferior derecho. Se efectuó una TAC que reveló adenopatías mediastínicas y mamelones neoplásicos en el bronquio intermediario y en el lobar inferior derecho. La TAC de abdomen demostró metástasis hepáticas. Se realizó una fibrobroncoscopia que confirmó la invasión metastásica del bronquio intermediario y del lobar inferior derecho (Figura 1).

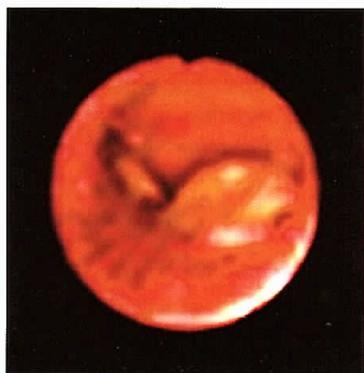
Se efectuó radioterapia mediastínica (30 gy) durante el mes de Noviembre, con regresión de las adenopatías mediastínicas. Se decidió tratar el compromiso endobronquial con terapia fotodinámica (Photofrin 2 mg/kg). Dos días después de su administración se aplicó fotoestimulación con láser Galio-Arsénico 220 J/cm x 4 cm durante 500 s en el bronquio intermediario y en el lobar inferior derecho. En la fibrobroncoscopia de aseo realizada 2 días después, se extrajo gran cantidad de *debris* desde el bronquio intermediario hacia distal, logrando su permeabilización (Figura 2). Se efectuaron 4 fibrobroncoscopias en total, con 2 sesiones de fotoestimulación. En los controles posteriores se objetivó permeabilidad bronquial clínica y radiológica hasta 5 meses después del tratamiento (Figura 3). En los meses siguientes la paciente presentó metástasis ureterales bilaterales, vesiculares y pulmonares bilaterales.

### Paciente 2

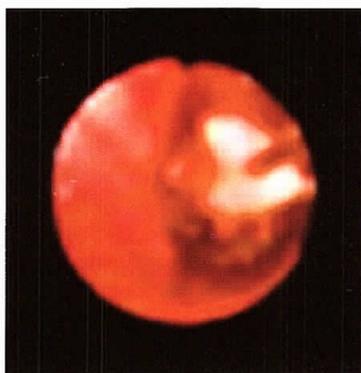
Paciente de sexo femenino de 67 años, porta-

dora de cáncer mamario izquierdo resecaado en 1991, no tuvo recidiva ni metástasis hasta el año 2000 en que presentó hemoptisis. La TAC torácica y la fibrobroncoscopia demostraron metástasis endobronquiales en el lóbulo superior derecho. Fue tratada con quimioterapia, fulguración y crioterapia. En los años siguientes empeoró su condición general, presentando baja de peso progresiva, derrame pleural derecho por metástasis pleurales y postración. En la Rx de tórax se apreciaba atelectasia total del lóbulo superior derecho, atelectasia parcial del lóbulo inferior derecho y derrame pleural ipsilateral. Durante el mes de enero del 2001 se realizó una pleurodesis fallida.

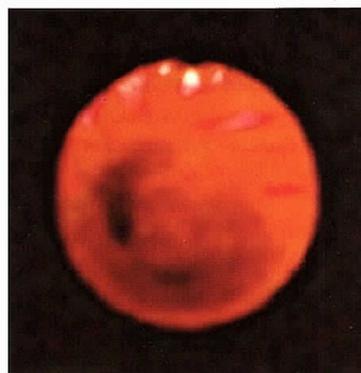
La TAC y la fibrobroncoscopia efectuadas en esa época demostraron progresión del compromiso endobronquial, ahora con extensa invasión del bronquio intermediario y del lobar inferior derecho. Su reconstitución tridimensional demostró desaparición de la arquitectura del bronquio lobar superior derecho a expensas de una extensa masa neoplásica, y sub-oclusión del bronquio intermediario por infiltración tumoral (Figura 4). Cuando se decidió la terapia fotodinámica, la paciente presentaba disnea de reposo, requería de oxigenoterapia permanente, y se encontraba postrada en cama. Se administró Photofrin 1,8 mg/kg aplicando fotoestimulación según el método descrito (Figura 5), en el bronquio intermediario y en el bronquio lobar inferior derecho, lográndose permeabilización aceptable tanto del bronquio intermediario como del lobar medio y del lobar inferior (Figura 6). Su tratamiento requirió de 4 fibrobroncoscopias en total, con 2 sesiones de fotoestimulación. Al observarse mayor expansión del lóbulo inferior se efectuó una nueva pleurodesis que fue exitosa. En sus controles posteriores se objetivó permeabilización bronquial y expansión pulmonar durante 3 meses. En este período la paciente logró suspender la oxigenoterapia, incorporarse de la cama y desplazarse dentro de su pieza. Al tercer mes recidivó su derrame pleural neoplásico.



**Figura 1.** Broncoscopia inicial de la paciente 1 (la flecha indica posterior). Se observa obstrucción del lóbulo medio y del bronquio lobar inferior derecho por metástasis endobronquiales de cáncer de colon.



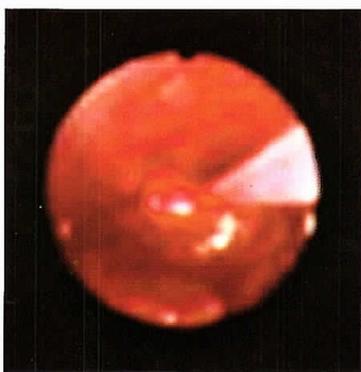
**Figura 2.** Dos días después de la fotoestimulación (paciente 1) se aprecia la extracción de detritus con canastillo de cuerpo extraño.



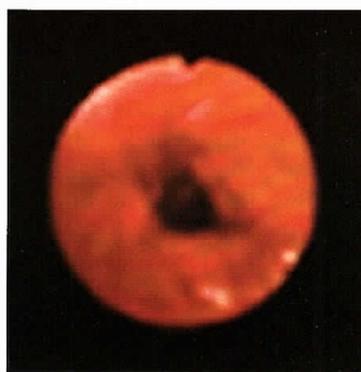
**Figura 3.** Después de la segunda broncoscopia de aseo (paciente 1), se consiguió repermeabilización del bronquio lobar medio y del bronquio lobar inferior derecho.



**Figura 4.** Aspecto del bronquio intermedio de la paciente 2. Destacan múltiples mamelones metastásicos de cáncer de mama, que ocluyen completamente el lumen.



**Figura 5.** Fotoestimulación con láser según la técnica descrita (paciente 2).



**Figura 6.** Recuperación del lumen del bronquio lobar inferior derecho de la segunda paciente al final del procedimiento.

## COMENTARIO

El efecto fotodinámico fue descrito en 1900 por Raab<sup>5</sup>. Desde 1950 se comenzaron a preparar derivados de hematoporfirina<sup>6</sup>, encontrándose que éstos eran retenidos principalmente por los tejidos neoplásicos<sup>7,8</sup>. En 1966 Lipson informó por primera vez una respuesta terapéutica en cáncer de mama con terapia fotodinámica<sup>9</sup>. La terapia fotodinámica está aprobada por la *Federal Food and Drug Administration* (FDA) desde 1995 en los Estados Unidos, para el tratamiento paliativo de cánceres obstructivos del esófago, y desde 1998 en el tratamiento exclusivo de lesiones incipientes bronquiales. En otros países está aprobada para cáncer de pulmón, esófago, vejiga y también en otras patologías como algunos tipos de degeneración macular

asociada con la edad<sup>10,11</sup>. Se encuentra además en estudio en una serie de nuevas indicaciones en oncología (queratosis actínica, cáncer de piel, tumores cerebrales, cáncer de cabeza y cuello, cáncer ginecológico, de recto y próstata), y diversas otras patologías, de proliferación celular, tanto en aplicaciones *in vivo* como *ex-vivo*<sup>12,13,14,15,16,17</sup>. La dihematoporfirina éter/éster (Photofrin II) es, hasta el momento, la única droga autorizada a escala mundial. Su empleo se ha difundido ampliamente en los últimos años en Norteamérica, Europa y Japón<sup>18</sup>.

La principal contraindicación formal de esta terapia es la Porfiria, y su principal efecto adverso es la posibilidad de fotosensibilización cutánea secundaria a su retención en la piel por períodos de hasta 6 semanas. En la actualidad, numerosas otras drogas fotosensibilizadoras se

encuentran en estudio, las que podrían tener menor acumulación en la piel, así como activación con longitudes de onda mayores con una mayor penetración en los tejidos. Estas incluyen el derivado de la Benzoporfirina (BPD-MA), la Etiopurpurina (SnET2), Ftalocianina (AISPc), la Texafirina de Lutecio (Látex), el precursor metabólico del fotosensibilizador endógeno Protoporfirina IX, y el ácido 5-aminolevulínico (ALA). Otro ámbito de investigación incipiente actual, es la radiosensibilización observada con la dihematoporfirina en estudios en que se ha empleado asociada con radioterapia<sup>19,20</sup>.

Las ventajas potenciales de esta técnica en comparación con el láser térmico son una cierta selectividad entre tejidos patológicos y normales, la capacidad de erradicar lesiones pequeñas, y de tratar áreas extensas en forma homogénea (por ejemplo esófago de Barrett o cánceres vesicales multifocales). Además, el proceso de cicatrización conlleva un menor riesgo de perforación visceral que el láser térmico, y un mejor resultado final, incluso cosmético en el cáncer de la piel. Los tratamientos pueden repetirse en caso necesario, sin evidencia de desarrollo de resistencia tumoral, y pueden asociarse a las otras terapias oncológicas como complemento citorreductor<sup>21,22,23,24</sup>.

Una vez que el fotosensibilizador es inyectado, es retenido principalmente por los tejidos neoplásicos, lo que puede visualizarse por la luminiscencia roja característica al aplicar luz azul o cercana al ultravioleta. Uno a tres días después puede activarse el medicamento con una luz láser de alta potencia y de longitud de onda apropiada, (se emplea láser de 630 nm por su mayor penetración en el tejido, que alcanza hasta 10 mm). La absorción de la luz por el medicamento lo lleva a un estado excitado, que a su vez entrega energía a moléculas de oxígeno presentes en estado basal, las que se convierten en *oxígeno singlete*, altamente tóxico<sup>2</sup>. En pocas horas se aprecia necrosis por coagulación e inducción de apoptosis celular, además de microtrombosis en los vasos tumorales de neoformación, con inflamación intensa de la zona. En algunos días se forma una escara, que precede la regeneración del epitelio normal en las semanas siguientes<sup>2</sup>. La acumulación del fotosensibilizador en la piel produce riesgo de epitelitis frente a exposiciones de luz intensa por un período de 4 a 6 semanas, por lo que deben tomarse las medidas necesarias para evitar la exposición solar directa y las luces artificiales intensas como las empleadas en odontología y cirugía.

En relación al manejo del cáncer pulmonar, la terapia fotodinámica se ha estudiado en los últimos 25 años en el tratamiento exclusivo de lesiones iniciales, y en la desobstrucción bronquial de tumores avanzados<sup>25,26,27</sup>. En este último aspecto existe evidencia clínica en estudios aleatorios fase III<sup>4,20</sup>, uno de ellos llevado a cabo recientemente en Europa<sup>4</sup>. Los resultados mostraron un 60% de respuestas globales con terapia fotodinámica, *versus* 41% con láser térmico, con un 12% de respuestas completas *versus* un 3%. Nuestra experiencia inicial ha sido altamente satisfactoria, por lo que creemos que esta técnica ha aportado un real beneficio paliativo a los casos avanzados que hemos tratado. La respuesta clínica ha sido similar en otros cuatro pacientes con cáncer del esófago y recidivas cutáneas de cáncer de mama, por lo que pensamos que a la terapia fotodinámica corresponderá un papel importante en el manejo multidisciplinario del cáncer en el futuro próximo.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- CORTESE D A, KINSEY J H, WOOLNER L B et al. Clinical application of a new endoscopic technique for detection of in situ bronchial carcinoma. Mayo Clin Proc 1979; 54: 635-41.
- 2.- OST D. Photodynamic therapy in lung cancer. Oncology 2000; 14: 379-91.
- 3.- SEIJO L M, STERMAN D H. Interventional pulmonology. N Engl J Med 2001; 344: 740-9.
- 4.- DÍAZ JIMÉNEZ J P, MARTÍNEZ-BALLARÍN J E, LLUNEL A, FARRERO E, RODRÍGUEZ A, CASTRO M J. Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd Yag laser resection in NSCLC with airway obstruction. Eur Respir J 1999; 14: 800-5.
- 5.- RAAB O. Über die wirkung fluoreszierenden stoffen. Infusoria Z Biol 1900; 39: 524.
- 6.- LIPSON R L, BALDES E J. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative. Arch Dermatol 1960; 82: 508-16.
- 7.- GREGORIE H B Jr, HORGER E O, WARD J L et al. Hematoporphyrin-derivative fluorescence in malignant neoplasms. Ann Surg 1968; 167: 820-8.
- 8.- FIGGIE F H, WEILAND G S, MANGANIELLO L O. Cancer detection and therapy. Affinity of neoplastic, embryonic and traumatized tissue for porphyrins and metallo-porphyrins. Proc Soc Exp Biol Med 1948; 68: 640-1.
- 9.- LIPSON R L, GRAY M J, BALDES E J. Hematoporphyrin derivative for detection and management of cancer. In: Proceedings of the 9<sup>th</sup> International Cancer Congress, Tokio, Japan 1966; 393.
- 10.- DOUGHERTY T J. An update on photodynamic therapy applications. J Clin Laser Med Surg 2002; 20: 3-7.
- 11.- ALGVERE P V, SEREGARD S. Age related maculopathy: pathogenic features and new treatment modalities. Acta Ophthalmol Scand 2002; 80: 136-43.
- 12.- NAKAMURA H, YANAI H, NISHIKAWA J,

- OKAMOTO T, HIRANO A, HIGAKI M et al. Experience with photodynamic therapy (endoscopic laser therapy) for the treatment of early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1599-603.
- 13.- BROWN S G, ROGOWSKA A Z, WHITELAW D E, LEES W R, LOVAT L B, RTIPLEY P et al. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas. *Gut* 2002; 50: 549-57.
- 14.- FEHR M K, HORNING R, DEGAN A, SCHWARZ V A, FINK D, HALLER U et al. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med* 2002; 30: 273-9.
- 15.- IBBOTSON S H. Topical 5 aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of skin conditions other than non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146: 178-88.
- 16.- HOPPER C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. *Lancet oncol* 2000; 1: 212-19.
- 17.- MORTON CA, BROWN S B, COLLINS S, IBBOTSON S, JENKINSON H, KURWA H et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002; 146: 552-67.
- 18.- SPINELLI P. Photofrin: making a decade of experience, results of an international enquiry on clinical applications of PDT. *Eur J Cancer Care* 1999; 8: 4-9.
- 19.- SCHAFFER M, SCHAFFER P M, CORTIL, HOFSTETTER A, JORI G, DÜMKE E. Photofrin II as an efficient radiosensitizing agent in an experimental tumor. *Onkologie* 2001; 24: 482-5.
- 20.- LAM S, KOSTASHUK E C, COY E P et al. A randomized comparative study of the safety and efficacy of photodynamic therapy using Photofrin II combined with palliative radiotherapy *versus* palliative radiotherapy alone in patients with inoperable obstructive non-small cell bronchogenic carcinoma. *Photochem and Photobiol* 1987; 46: 893-7.
- 21.- FREITAG L. Photofrin in the lung: present state and future perspectives. *European Journal of Cancer Care* 1999; 8 Suppl 1: 10-9.
- 22.- MICHEL P, HOCHAIN P, DUCROTTÉ P. Photodynamic therapy (PDT) for oesophageal cancers. *European Journal of Cancer Care* 1999; 8 Suppl 1: 20-4.
- 23.- FURUSE K, FUKUOKA M, KATO H, HORAI T, KUBOTA K, KODAMA N et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1852-7.
- 24.- CORTESE E A, EDELL E S, KINSEY J H. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 595-602.
- 25.- EDELL E S, CORTESE D A, MCDUGALL J C. Ancillary therapies in the management of lung cancer: photodynamic therapy, laser therapy, and endobronchial prosthetic devices. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 685-90.
- 26.- LO CICERO J, METZDORFF M, ALMGREN C. Photodynamic therapy in the palliation of late stage obstructing non-small cell lung cancer. *Chest* 1990; 98: 97-100.
- 27.- LEE P, KUPELI E, METHA A C. Therapeutic bronchoscopy in lung cancer. Laser therapy, electrocautery, brachytherapy, stents, and photodynamic therapy. *Clin Chest Med* 2002; 23: 241-56.