

# Acción biológica de la terapia fotodinámica en el cáncer de próstata

(Biological action of photodynamic therapy in prostate cancer)

Kenia Sagué Doimeadios<sup>(1)\*</sup>, Berlis Gómez Leyva<sup>(2)</sup>, María Teresa Díaz Armas<sup>(2)</sup>

(1) Facultad de Biología, Albert-Ludwigs-Universitaet Freiburg, Freiburg, Alemania, 79085, www.uni-freiburg.de

(2) Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, EC060155, www.esPOCH.edu.ec

\* Correspondencia: Kenia Sagué Doimeadios, Facultad de Biología, Albert-Ludwigs-Universitaet Freiburg, Friedrichstr. 39, Freiburg, Alemania, 79085, correo electrónico: kenia.sague@outlook.com

## RESUMEN

El cáncer de próstata órgano confinado se ha beneficiado en los últimos años de la terapia fotodinámica (TFD) consistente en la administración de energía por medio de luz con longitud de onda determinada, que al contacto con el oxígeno produce radicales libres productores de daño tisular en las células cancerosas. Entre los fotosensibilizadores más empleados se encuentra el medicamento **TOOKAD®** (Paladium bacteriumchlorophile) una solución con para el uso intravenoso. Realizamos una revisión bibliográfica de varios ensayos clínicos en relación con su utilización clínica. Su aplicación en el cáncer de próstata localizado es muy alentador. No obstante, las estadísticas demostrables por ensayos clínicos aleatorizados deben mejorar y demostrar la mejoría en términos de supervivencia, así como calidad de vida, para ello deberá confirmarse el control del cáncer.

**Palabras clave:** Terapia fotodinámica, cáncer de próstata, revisión

## ABSTRACT

In recent years organ-confined prostate cancer has benefited from photodynamic therapy (PDT) consisting of the administration of energy by means of light with a determined wavelength that, upon contact with oxygen, produces free radicals that produce tissue damage in cancer cells. Among the most used photosensitizers is **TOOKAD®** (Paladium bacteriumchlorophile). We conducted a literature review of several clinical trials in relation to the clinical use of **TOOKAD®**. Its application in localized prostate cancer is very encouraging. However, the statistics demonstrable by randomized clinical trials should improve and demonstrate the benefits in terms of survival as well as quality of life, for this the control of cancer should be confirmed.

**Keywords:** Photodynamic therapy, prostate cancer, review

## 1. Introducción

El Cáncer de próstata es una de las enfermedades más frecuentes en el hombre y ha sido tratado con cirugía radical o bien radioterapia en sus estadios iniciales. Frecuentemente se producen impotencia sexual e incontinencia urinaria a pesar de los avances en técnicas quirúrgicas nuevas o perfeccionamiento de las anteriores, pero la realidad es que los hombres continúan expuestos a estas complicaciones. En los últimos años se ha incrementado su detección precoz debido a la presencia del PSA (antígeno prostático específico) detectándose en muchos casos en personas jóvenes (1,2), por ello la búsqueda de tratamientos menos mutilantes y que sean efectivos se encuentran en la

óptica de los científicos, tratando de obtener terapias focales dentro de las cuales se encuentra la Terapia fotodinámica (TFD).

El principio básico de la TFD es generar fotosensibilidad química en un tejido objetivo (3-6). Para que esto ocurra es necesario tener un fotosensibilizador que, al absorber luz a una determinada longitud de onda, genere oxígeno singlete y otros radicales citotóxicos. La Terapia Fotodinámica es un tratamiento que provocó las tumorales su destrucción respetando a los tejidos normales que se encuentran en derredor. Se basa en la utilización de componentes fotosensibilizadores combinados con diferentes tipos de luces cuyas fuentes (lámparas de LDE)

generan elevada energía con longitudes de onda específica. Igualmente, el láser es una fuente de luz frecuentemente utilizada. La vía endoscópica por medio de fibras óptica se emplea para el tratamiento de neoplasias del árbol urinario.

Existen múltiples sustancias que tienen la propiedad de ser fotosensibilizador, acumulándose en células y tejidos tumorales para ello es necesario contar con oxígeno el que es activado por la luz con determinada longitud de onda (zona del rojo con espectro de luz visible) debido a que penetra en mayor proporción a los tejidos. La longitud de onda necesaria para activar el fármaco fotosensibilizador suele estar entre los 600 y los 800 nanómetros (nm). La hemoglobina absorbe casi toda la luz por debajo de los 600 nm y las longitudes de onda mayores de 900 nm son insuficientes para generar radicales libres. La sustancia fotosensibilizada se excita y su energía es transferida al O<sub>2</sub> (oxígeno molecular) dando lugar al 1O<sub>2</sub> (oxígeno singlete) (7-9) así como a otros tipos reactivos de oxígeno formándose una cadena bioquímica cuya consecuencia es la muerte celular tumoral de forma selectiva. Estos componentes (fotosensibilizadores, oxígeno y la luz) son los que ocasionan el fallecimiento de las células causantes del tumor (10-13).

En los años 80, los derivados de la hematoporfirina fueron los fotosensibilizadores más importantes de esta terapia, siendo el Photofrin (porfímero de sodio) el primer fotosensibilizador que obtuvo autorización para ser utilizado en dicho tratamiento, debido a sus características compatibles para la administración segura en humanos (14).

### 1.1. Utilidad de esta terapia

- a) Focalización sobre las células tumorales para su destrucción después de irradiar por medio de luz la zona en que se encuentra acumulado el producto fotosensibilizante.
- b) Poco efecto tóxico sistémico.
- c) No se conocen reacciones mutagénicas.
- d) No excluye la utilización de otros tratamientos convencionales contra el cáncer.

### 1.2. Mecanismo de la fotoquímica y fotosensibilizadores

Una vez que ocurre la excitación en el fotosensibilizador se producen diferentes formas de energía ya sea por fluorescencia, calor o el oxígeno molecular sufre su interacción formándose en unos casos una reacción fotoquímica donde intervienen el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno o bien el anión superóxido (reacción fotoquímica I). También pudiera formarse el oxígeno singlete (reacción fotoquímica II) quien es primordial en la muerte celular. El compuesto fotosensibilizador al penetrar en las células tumorales lesiona entre otros al aparato de Golgi y lisosomas, producto de ello la apoptosis y necrosis ocasionan la muerte celular (8-12). La luz es muy importante debido a que los compuestos fotosensibilizadores tienen alta absorción en la zona roja del espectro de luz visible así la luz con longitud de onda de 500-600 nm puede penetrar 4 mm y tener profundidad de 8mm cuando sus longitudes de ondas sean de 600-800 nm. Existen muchos compuestos fotosensibilizadores entre los que se encuentran: benzoporfirinas, bacterioclorinas, protoporfirina, porfirinas, porfíricos, ftalocianinas, clorinas, texafirinas y las porfinas.

La Terapia Fotodinámica produce su efecto antitumoral basada en el siguiente accionar:

1. Destrucción tumoral.
2. Crea trastornos en la vascularización tumoral
3. Despierta el sistema inmunológico.

Las células tumorales tienen muchos receptores de lipoproteínas séricas de baja densidad esta propiedad se aprovecha por los compuestos fotosensibilizadores que viajan en liposomas hasta el órgano diana penetrando en el tumor. Cada tejido tiene diferencias en relación a la concentración de estos compuestos esto conlleva a establecer para cada paciente un ajuste en la cantidad de emisión de fluorescencia. Con esta terapia se forman trombos en la zona vascular tumoral y esto produce disminución de oxígeno comprometiendo la nutrición del tumor, siendo una lesión irreversible que consecuentemente trae agregación plaquetaria y vasoconstricción entre otros fenómenos hísticos, produciendo hi-

poxia en el tumor y muerte. Una vez administrado el compuesto fotosensibilizador deberá practicarse la exposición a la luz 15 minutos después que es el tiempo que tarda en distribuirse el producto por el plasma, claro que cada tejido puede tener diferente velocidad de captación (15-18).

## 2. Métodos

Las terapias focales constituyen una opción de mínima comorbilidad y oncológicamente segura. Realizamos una revisión bibliográfica centrando la atención en aspectos de la terapia vascular fotodinámica con **TOOKAD®** (Palladium bacteriumchlorophile). Con esta finalidad, se realizó una amplia búsqueda bibliográfica referida a ensayos clínicos efectuados del 2013 al 2017 así como publicaciones originales y revisiones referentes al objeto de esta revisión, sin restricciones por año de publicación. Este artículo revisa el estado actual de la TFD con **WST11** (**TOOKAD®** soluble) en el campo de la terapia focal del cáncer prostático de bajo riesgo.

## 3. Resultados y Discusión

### 3.1. Aplicación en el cáncer de próstata

Esta terapia no es nueva en esta patología, en los años 1990 ya se comenzó a utilizar en lesiones tempranas de cáncer prostático observándose la presencia necrosis y fibrosis en la próstata (19). El Grupo de Trabajo Internacional sobre el cáncer de próstata y el Centro de Coordinación de Paradigma (20) han propuesto una definición clínica de los candidatos adecuados para la terapia focal (Tabla.1).

Para producir radiosensibilización los productos más utilizados han sido el ALA, HPD y Palladium bacteriumchlorophile. Se ha recomendado el uso ALA-TFD con drogas quimioterápicas (metotrexate, vinca alcaloides, etc.) en un esfuerzo por potenciar la acción de los fotosensibilizadores.

Varios ensayos clínicos (Tabla 2) aplican preferentemente el **WST11** (21-25) obteniéndose resultados alentadores en la expansión de este tratamiento (26,27) ya que es insoluble en agua y lipofílico y alcanza alta concentración en las células endoteliales de los neo vasos tumorales. Con la irradiación esta neovascularización tumoral

se necrosa y cesa el aporte nutricional al tejido tumoral. No obstante, faltan estudios de ensayos clínicos con estadísticas más amplias que demuestren aspectos en relación con la supervivencia de los pacientes comparados con los tratamientos habituales del cáncer de próstata.

La aplicación de bacterioclorina (palladium-bacteriopheophorbide) (28,29) en enfermos que recibieron anteriormente radiaciones ha tenido buenos resultados reportándose 70% de eliminación de la zona tumoral en la periferia de la glándula. Cuando se practicó estudio histológico los resultados fueron alentadores.

Al iniciar el tratamiento debe demostrarse la distribución del fotosensibilizador en la próstata porque es muy variable su presencia efectiva para ello se utiliza la fibra óptica colocada transperitonealmente (igual que la braquiterapia) que puede obtener la fluorescencia determinando su concentración tisular. Así por medio de la espectrofluorometría (30) se conoce la captación de la sustancia fotosensibilizadora.

### 3.2. Realización del proceder

La anestesia generalmente utilizada es la general en un procedimiento ambulatorio que toma unas 2 horas. Se coloca al paciente en posición de litotomía y bajo guía se toma biopsia transrectal ecodirigida de próstata empleando una rejilla de braquiterapia. La administración de la luz en el cáncer de próstata se puede realizar mediante fibra óptica insertada transperinealmente con la misma plantilla que la braquiterapia. El uso de fibras ópticas difusoras cilíndricas que se insertan perpendicularmente en una placa base permite obtener uniformidad en la cantidad de luz que llega a cada área prostática, preservando la uretra y el recto. Se aplica un algoritmo preoperatorio de Resonancia Magnética Nuclear. Las sondas de detección son situadas en próstata, uretra y en la fascia de Denonvillier para controlar el tratamiento. Se realizan biopsias prostáticas antes y después de la aplicación de la luz, con el fin de medir, mediante espectrofluorometría la captación de sustancia fotosensibilizadora.

Los vasos sanguíneos intratumorales del cáncer de próstata se han relacionado con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Así mis-

PARÁMETROS	VALORES
PSA	< 10 ng/ml, PSAD < 0.15 ng/mL/g
ESTADÍO CLÍNICO	T1NxMx o T2aNxMx
ANATOMÍA PATOLÓGICA GLEASON	3 + 3 o menos (sin grado 4 o 5) No más de 2 regiones adyacentes positivas para el cáncer Longitud total de cáncer <10 mm en total y <7 mm en cualquier 1 núcleo; <1/3 de núcleos positivos para el cáncer
IMÁGENES RESONANCIA MAGNÉTICA	Dimensión más grande <15 mm si el volumen de próstata > 25 gramos o <10 mm si el volumen <25 gramos. Contacto capsular <5 mm en imágenes axiales. No hay signos de extensión extracapsular o invasión de vesículas seminales.

Fuente: Grupo de Trabajo Internacional sobre el cáncer de próstata

**Tabla 1.** Candidatos al tratamiento.

AÑO	No. PAC.	CARACTERIZACIÓN TUMORAL	RESULTADOS	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
2013	85	Bajo-intermedio Riesgo	Tratados 68 (80%) pacientes Biopsia positiva: 17.4–38.1% Disfunción eréctil: 9 pacientes.	(21)
2016	30	Gleason: 3+3	21 pacientes (dosis 4 mg/kg) WST11 y energía 200 J Biopsia negativa: 10 pacientes. 15 enfermos con mayor dosis Biopsia residual: 73,3%	(22)
2015	42	Bajo riesgo	WST11 4 mg/kg activado con luz 753 nm dosis de 200 J/cm Efecto del tratamiento: 95%. Biopsia negativa: 10/12: 83%	(23)
2015	117	PSA <10 ng/mL Gleason: 7 (3 + 4)	WST11 4 mg/kg (200 J/cm) Biopsia negativa: 68.4 % a los 6 meses. 80.6 % posteriormente.	(24)
2017	206	Bajo riesgo Gleason patrón 3	Biopsia negativa: 101 (49%): Prostatitis: 2% Retención de orina: 15 pacientes	(25)

Fuente: Bibliografía PubMed

**Tabla 2.** Terapia Fotodinámica. Resultados Ensayos clínicos Paladium bacteriumchlorophile. (WST11)

mo en estudios experimentales sobre roedores se producen lesiones tisulares producto a la apoptosis que padecen las células tumorales, ya que la hipoxia tisular se incrementa. Muchos investigadores proponen la utilización conjunta de antiangiogénicos. Esta terapéutica puede repetirse tantas veces como sea necesario, al no producir lesiones sobre los tejidos adyacentes.

Se han realizado estudios (32,33) destinados a expandir las indicaciones de la terapia fotodinámica fuera del cáncer localizado principalmente después del fracaso de una radioterapia utilizando el fotosensibilizador Motexafin lutetium con luz de láser.

#### 4. Conclusiones

La aplicación de la terapia fotodinámica con el fotosensibilizador **TOOKAD®** (Paladium bacteriumchlorophile) en el cáncer de próstata localizado es muy alentadora, las estadísticas demostrables por ensayos clínicos aleatorizados deben mejorar y demostrar la mejoría en supervivencia, así como calidad de vida, para ello deberá confirmarse el control del cáncer.

#### Agradecimientos

A nuestras instituciones que nos han brindado el soporte informático para la revisión bibliográfica.

#### Conflictos de interés

Los autores de la investigación mencionan no tener ningún conflicto de interés.

#### Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

#### Fuentes de apoyo

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

#### Referencias

1. Esserman LJ, Thompson IM Jr, Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. *JAMA* 2013;310(8):797-8

2. Ferlay J. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No 11[Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [Online]. Available from: :<http://globocan.iarc.fr> [Accessed 21 February 2018].
3. Ferriols Lisart F, Pitarch Molina J. Principios de la fototerapia y su aplicación en el paciente oncológico. *Farm Hosp* 2004 ;28(3): 205-13.
4. Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 380-387.
5. Brown SB, Brown EB, Walker I. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *Lancet Oncol* 2004; 5:497–508.
6. Sibata CH, Colussi VC, Oleinick NL, Kinsella TJ. Photodynamic therapy in oncology. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 917-927.
7. Niedre MJ, Secord AJ, Patterson MS, Wilson BC. In vitro test of the validity of singlet oxygen luminescence measurements as a dose metric in photodynamic therapy. *Cancer Res* 2003; 63: 7986.
8. Min CG, Ferreira PJO, Pinto da Silva L. Theoretically obtained insight into the mechanism and dioxetanone species responsible for the singlet chemiexcitation of Coelenterazine. *J Photochem Photobiol B*. 2017;174:18-26.
9. Jiménez A. New Insights in Photodynamic Therapy: Production, Diffusion and Reactivity of Singlet Oxygen in Biological Systems, Tesis doctorado, Universidad Ramon Llull, 2010.
10. Pino-Pinto J, Incorporación de un fotosensibilizador porfirínico un una matriz biopolimérica para su posible uso en terapia fotodinámica. Tesis doctorado. Escuela de Química y farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile, 2013.

11. Alcocer-Macías J. Terapia fotodinámica, una nueva modalidad de tratamiento oncológico, *Neumología y Cirugía de Tórax* 2000; 59(3): 88-91.
12. Ramírez Backhaus M. Terapia fotodinámica en el cáncer de próstata localizado, *Actas urológicas españolas* 2007; 31(6): 633-641.
13. Oconnor A, et al. Porphyrin and Nonporphyrin Photosensitizers in Oncology: Preclinical and Clinical Advances in Photodynamic Therapy. *Photochemical and Photobiology* 2009; 85: 1053–1074.
14. García I. Láser y terapia fotodinámica en el tratamiento del acné. Tesis doctoral, Departamento de medicina, Facultad de medicina, Universidad de Alcalá, 2009.
15. Zou Z, Chang H, Li H, Wang S. Induction of reactive oxygen species: an emerging approach for cancer therapy. *Apoptosis*. 2017;22(11):1321-1335.
16. Sánchez V, Romero MP, Pratavieira S, Costa C. Physiological considerations acting on triplet oxygen for explicit dosimetry in photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017; 19:298-303.
17. Uranga J, Matxain JM, Lopez X, Ugalde JM, Casanova D. Photosensitization mechanism of Cu(II) porphyrins. *Phys Chem Chem Phys*. 2017 ;19(31):20533-20540.
18. Li L, Wang H, Wang H, Li L, Wang P, Wang X, Liu Q. Interaction and oxidative damage of DVDMS to BSA: a study on the mechanism of photodynamic therapy-induced cell death. *Sci Rep*. 2017;2(7):43324.
19. Shi-Chung Chang Giovanni A. Buonaccorsi, Alexander J. MacRobert, and Stephen G. Bown Interstitial Photodynamic Therapy in the Canine Prostate With Disulfonated Aluminum Phthalocyanine and 5-Aminolevulinic Acid-Induced Protoporphyrin IX. *The Prostate* 1997; 32:89–98.
20. Turpen, R., & Rosser, C. J. (2009). Focal therapy for prostate cancer: revolution or evolution?. *BMC Urology* 2009; 9:2.
21. Azzouzi AR, Barret E, Moore CM, et al. *TOOKAD ((R)) Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer*. *BJU Int* 2013;112(6):766-74.
22. Taneja SS, Bennett J, Coleman J, Grubb R, Andriole G et al. Final Results of a Phase I/II Multicenter Trial of WST11 Vascular Targeted Photodynamic Therapy for Hemi-Ablation of the Prostate in Men with Unilateral Low Risk Prostate Cancer Performed in the United States. *J Urol*. 2016 ;196(4):1096-104.
23. Moore CM, Azzouzi AR, Barret E, Villers A, Muir GH et als. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localised prostate cancer using WST11-vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy. *BJU Int*. 2015 ;116(6):888-96.
24. Azzouzi, A.R., Barret, E., Bennet, J. et al. *TOOKAD® Soluble focal therapy: pooled analysis of three phase II studies assessing the minimally invasive ablation of localized prostate cancer*. *World J Urol* 2015; 33: 945.
25. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclauss F et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(2):181-191.
26. Moore CM, Pendse D, Emberton M. Photodynamic therapy for prostate cancer--a review of current status and future promise. *Nat Clin Pract Urol*. 2009 ;6(1):18-30.
27. Gheewala T, Skwor T, Munirathinam G. Photosensitizers in prostate cancer therapy. *Oncotarget*. 2017; 2;8(18):30524-30538.

28. Trachtenberg J, Bogaards A, Weersink RA, Haider MA, Evans A et als. Vascular targeted photodynamic therapy with palladium-bacteriopheophorbide photosensitizer for recurrent prostate cancer following definitive radiation therapy: assessment of safety and treatment response. *J Urol.* 2007 ; 178(5):1974-9.
29. Haider MA, Davidson SR, Kale AV, Weersink RA, Evans AJ et als. Prostate gland: MR imaging appearance after vascular targeted photodynamic therapy with palladium-bacteriopheophorbide. *Radiology.* 2007 ; 244(1):196-204.
30. González-Peramato Pilar, Regadera Javier, Juarranz Ángeles. La terapia fotodinámica en urología: Mecanismos de acción biológicos y patológicos. *Arch. Esp. Urol.* [Internet]. 2008; 61( 9 ): 1135-1144.
31. Azzouzi AR, Barret E, Moore CM, et al. *TOOKAD ((R))* Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer. *BJU Int* 2013;112(6):766-74.
32. Verigos K, Stripp DC, Mick R, Zhu TC, Whittington R et als. Updated results of a phase I trial of motexafin lutetium-mediated interstitial photodynamic therapy in patients with locally recurrent prostate cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2006;25(1-2): 373-87.