

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Fotoféresis*

P.L. Ortiz-Romero

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense. Madrid. España.

Desde la publicación inicial por Edelson et al de un ensayo multicéntrico en 1987¹ y su aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) un año más tarde para el tratamiento de los linfomas cutáneos de células T (LCCT), se han publicado en todo el mundo más de 1.500 casos de pacientes tratados con fotoféresis. En este número Pérez-Carmona et al² publican una revisión de esta terapéutica en LCCT, enfermedad injerto contra huésped (EICH) y otras patologías. La escasez de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados hace que sean muchos los compañeros que no acaben de convencerse de la utilidad de esta terapia. Por otra parte, su utilización en cuadros tan diversos como linfomas, prevención de rechazo de trasplante de órgano sólido, EICH, escleromixedema, esclerodermia u otras enfermedades autoinmunes, fibrosis sistémica nefrogénica, diabetes mellitus o colitis ulcerosa ha hecho que algunos colegas califiquen la fotoféresis como «una máquina a la búsqueda de una enfermedad». Por último, su elevado precio hace que sean muchos los que piensan que hay alternativas más eficientes.

En el momento actual, en España solo hay un equipo disponible en el Hospital Universitario Ramón y Cajal. Históricamente hubo otro en el Hospital Universitario 12 de Octubre, que dejó de utilizarse por dificultades para obtener la aprobación de compra de los kits necesarios para realizar el tratamiento, así como por desencanto de los profesionales responsables del manejo de pacientes con LCCT en ese momento (1).

El procedimiento tiene tres fases: leucoféresis, fotoactivación con 8-MOP + UVA y la reinfusión posterior. A partir de aquí, el mecanismo de acción es poco conocido, pero se supone que en los LCCT los linfocitos tratados sufren parada del ciclo celular y apoptosis. Después serían fagocitados por células presentadoras de antígeno con producción posterior de células supresoras tumorales específicas. En la EICH u otras patologías, el mecanismo de acción es aún menos conocido.

En la reunión del Grupo de Linfomas Cutáneos de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) celebrada en Madrid en 2004, los distintos grupos nacionales presentaron y discutieron sus mejores prácticas clínicas para llegar a un consenso de manejo de pacientes con LCCT. La fotoféresis se incluyó en el documento final³ como recomendación de primera línea para la micosis fungoide (MF) eritrodérmica (con nivel de evidencia 4, que es la que se obtiene de series de casos o de cohortes de baja calidad o de estudios de caso-control de baja calidad) y para el síndrome de Sézary (con nivel de evidencia 2b, que es la que se obtiene de una cohorte o de un ensayo clínico aleatorizado de baja calidad por un seguimiento menor del 80%).

En esa misma reunión, el Grupo Español de Linfomas mostró su preferencia por la combinación de clorambucil + prednisona para el síndrome de Sézary (no para la MF eritrodérmica). Esta combinación aparece también (pero en último lugar) en la lista de tratamientos de primera línea recomendados por el Grupo de Linfomas Cutáneos de la EORTC en el tratamiento del síndrome de Sézary. La posición relativa de los distintos tratamientos de primera línea en la lista originó cierta polémica con los responsables de la redacción del documento final, que decidieron el orden final tomando como base las preferencias de los distintos grupos nacionales y el nivel de evidencia disponible para la eficacia de las distintas terapias (2b en Sézary para la fotoféresis y 4 para clorambucil + prednisona).

El Instituto Nacional del Cáncer Americano (NCI) también incluye la fotoféresis en sus guías de manejo de linfomas cutáneos⁴ en estadio III (en monoterapia) o IV (asociada o no a otras terapéuticas).

Las reticencias que los distintos profesionales tienen con la fotoféresis pueden deberse en parte a que la valoración de los distintos trabajos publicados es realmente difícil por la heterogeneidad de la selección de los pacientes, el protocolo de la fotoféresis, la duración del tratamiento y, lo que es muy importante, la definición de las respuestas. Con todas estas limitaciones, en el tratamiento de los pacientes con LCCT se ha publicado un índice medio de respuestas

*Trabajo financiado con beca FIS PI080856 y RTICC.

Correspondencia:
Pablo L. Ortiz-Romero.
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n.
28041 Madrid. España.
portiz.hdoc@salud.madrid.org

(1) El firmante de este artículo de opinión no estaba implicado en el manejo de este equipo en aquel tiempo, así que no participó directamente de ese desencanto. Sin embargo, no puede descartar que su opinión esté influida o sesgada por la de aquellos que entonces eran sus maestros en la Dermatología.

(completas + parciales) del 63 % (rango 40-100%), con una media de respuestas completas del 20 % (rango 0-62%). En el mundo dermatológico estos niveles de respuesta con frecuencia se consideran insuficientes, pero hay que decir que en el mundo hemato-oncológico este nivel de respuesta es más que aceptable.

No existen revisiones en la biblioteca Cochrane sobre fotoféresis. En los últimos años sendos trabajos de los grupos británico y escandinavo, que utilizaron una combinación de búsqueda sistematizada de la mejor evidencia disponible y de opiniones de expertos, han intentado revisar el uso de la fotoféresis^{5,6} fundamentalmente en LCCT y EICH, incluyendo criterios para la selección y valoración de respuesta de los pacientes, una guía de tratamiento y un protocolo de monitorización.

En estos trabajos, la recomendación final para LCCT es que existe una buena evidencia para apoyar el uso del procedimiento en MF eritrodérmica (estadios III/IVa) y que existe una buena evidencia para rechazar el uso de esta terapia en MF no eritrodérmica. En cuanto a los tratamientos combinados para LCCT, concluyen que existe evidencia moderada para el uso de la fotoféresis con interferón o con radioterapia corporal total con electrones. El resto de las combinaciones (PUVA o fludarabina) recibe un nivel menor de recomendación.

Aun así, la comunidad científica necesita la realización de ensayos aleatorizados y prospectivos. Un ensayo frente a clorambucil + prednisona sería especialmente bienvenido por el Grupo Español de Linfomas Cutáneos.

Además, también necesitamos encontrar factores de predicción de eficacia de este tratamiento. Se están tratando con fotoféresis docenas de pacientes de MF y no hay modo de saber a priori qué pacientes van o no a responder a esta terapia. Es imprescindible organizar estudios de genómica y proteómica con muestras de pacientes antes y durante el tratamiento que nos ayuden a descubrir qué pacientes deberían ser descartados para fotoféresis. También se obtendría información muy importante para ver qué fármacos podrían ser útiles para sobrepasar o revertir la resistencia a fotoféresis.

El uso de fotoféresis en la EICH tampoco está exento de controversia. La primera publicación data de 1994⁷, y tampoco parece haber acuerdo en la selección de pacientes, la pauta de tratamiento, la valoración de la respuesta o los criterios para la retirada del tratamiento en las distintas publicaciones. La comparación de las distintas publicaciones es difícil dado que la valoración de la evolución de un paciente con EICH se basa en criterios básicamente subjetivos, con muy pocos datos de laboratorio.

La mayor parte de los estudios informan sobre una buena respuesta de las lesiones de EICH en piel y de las alteraciones hepáticas, con índices de respuesta alrededor del 65%, con «respuestas completas» entre el 30 y el 100% en distintas publicaciones. La respuesta de la EICH de otros

órganos es escasa o ausente, pero se han descrito respuestas excelentes en algunos casos.

Igual que en el caso de LCCT, el mejor intento de estudio sistematizado de la fotoféresis en la EICH es el de Scarisbrick et al⁶, que pretende ofrecer la fotoféresis solo a aquellos pacientes que se puedan beneficiar de esta terapia de la forma más eficaz y eficiente posible. Ellos encuentran un buen nivel de recomendación para su uso en la EICH cutánea crónica (no para la aguda), siempre que sean casos refractarios, intolerantes o dependientes de corticoides.

Además de ensayos aleatorizados, también sería conveniente organizar un registro único de pacientes sometidos a fotoféresis con criterios comunes de inclusión, de manejo y de valoración de respuesta. De ese modo se obtendría información muy útil, que nos permitiría saber a qué pacientes y en qué condiciones se les debe ofrecer la fotoféresis. Y tampoco en la EICH hay factores predictores de respuesta a fotoféresis. Se deberían organizar trabajos de investigación traslacional para detectar a priori qué pacientes pueden mejorar con esta terapia.

Conflicto de intereses

El autor es asesor de MSD España para vorinostat y ha realizado trabajos puntuales de asesoría para Ferrer, S.A.

Bibliografía

1. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med.* 1987;316:297-303.
2. Pérez-Carmona L, Harto A, Díez E, Jaén P. Fotoféresis extracorpórea en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:459-71.
3. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer.* 2006;42:1014-30.
4. U.S. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Mycosis Fungoides and the Sézary Syndrome Treatment (PDQ®). 2007. Disponible en: <http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/mycosisfungoides>.
5. McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, Taylor P, Lloyd J, Ibbotson S, et al. Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Br J Dermatol.* 2006;154:7-20.
6. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, et al; Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2008;158:659-78.
7. Owsianowski M, Gollnick H, Siegert W, Schwerdtfeger R, Orfanos CE. Successful treatment of chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photopheresis. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14:845-8.