

ESTUDIO EUROPEO, ALEATORIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO, COMPARATIVO ENTRE TFD-MAL, CRIOTERAPIA Y 5-FLUORURACILO EN INDIVIDUOS CON ENFERMEDAD DE BOWEN

Morton C.A.¹, Horn M.², Leman J.¹, Tack B.³, Bedane C.⁴, Tjioe M.⁵, Ibbotson S.⁶, Khemis D.⁷, Wolf P.³

¹FALKIRK SCOTLAND, ²GRAZ AUSTRIA, ³CAEN FRANCE, ⁴LIMOGES FRANCE, ⁵NIJMEGEN NETHERLANDS, ⁶DUNDEE SCOTLAND, ⁷NICE FRANCE

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Bowen es una forma persistente del carcinoma escamoso intraepidérmico (in situ), que afecta principalmente a mujeres mayores de 60 años^{1,2}. Las lesiones de la enfermedad de Bowen se presentan generalmente en la región inferior de las piernas como placas eritematosas bien delimitadas con un borde irregular y una superficie costrosa y descamativa, que se agrandan progresivamente³. Existe una variedad de opciones terapéuticas entre las que se incluye la crioterapia y el tratamiento tópico con 5-fluoruracilo (5-FU). Sin embargo, son pocos los estudios bien diseñados, aleatorizados y controlados y por otro lado los tratamientos estándar pueden asociarse a una significativa tasa de fracaso y a resultados cosméticos pobres. La terapia fotodinámica (TFD) es una modalidad de tratamiento que involucra la activación de un agente fotosensibilizante mediante la luz, lo que ocasiona la formación de oxígeno singlete citotóxico y otras especies reactivas derivadas del oxígeno. Las células anómalas acumulan mayor cantidad de compuestos fotosensibles que las células normales, resultando ello en una destrucción tisular selectiva y local de células anómalas. El metil aminolevulinato (MAL) tiene buenas propiedades de penetración y alta selectividad lesional como resultado de sus particulares propiedades farmacocinéticas y la formación aumentada de porfirinas fotoactivas^{4,5}. Incluso, se ha demostrado un aumento altamente preferencial de porfirinas en lesiones cutáneas, en relación con la piel normal⁶.

OBJETIVOS

Comparar la eficacia, la seguridad y los resultados cosméticos de la TFD-MAL con TFD-placebo o un tratamiento estándar (crioterapia o 5-FU) en individuos con enfermedad de Bowen.

MÉTODOS

Diseño del estudio

• Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, comparativo y multicéntrico.

Selección de los individuos

• Hombres y mujeres de al menos 18 años de edad con enfermedad de Bowen histológicamente confirmada;
• Tamaño lesional de 6-40 mm.

Tratamiento

• Los individuos fueron aleatorizados para recibir TFD con MAL (160 mg/g) o TFD-placebo en crema, o un tratamiento estándar en el cual el investigador eligió ya sea crioterapia o bien 5-FU ;
• Los individuos que recibieron TFD-MAL o TFD-placebo recibieron 2 tratamientos separados por un intervalo de 1 semana empezando en la visita 2 (inicio). La crema de MAL o placebo se aplicó 3 horas antes de la iluminación (dosis de luz de 75 J/cm²; longitud de onda de 570-670 nm) ;
• Los individuos en tratamiento con terapias estándar fueron tratados con crioterapia en la visita 2 o 5-FU tópico por 4 semanas partiendo en la visita 2. Para la crioterapia, se requirió que la formación del halo de hielo se mantuviera por un mínimo de 20 segundos. En el caso del 5-FU se aplicó una crema al 5% una vez al día durante una semana y posteriormente dos veces al día durante 3 semanas ;
• Los sujetos que respondieron parcialmente recibieron ciclo adicional de tratamiento 3 meses después con la misma terapia que recibieron en el primer ciclo de tratamiento (TFD-MAL, crioterapia, o 5-FU) a excepción de los pacientes placebo quienes recibieron TFD-MAL en su segundo tratamiento.

Evaluaciones de eficacia

• Evaluación de tasa de respuesta completa (RC) de la lesión, tasa que se evaluó 3 y 12 meses después del tratamiento final ;
• El resultado cosmético general fue evaluado por los investigadores 3 y 12 meses después del tratamiento final en individuos en los cuales las lesiones no respondieron por completo. Además, se llevó a cabo una lectura independiente, con ciego, del resultado cosmético 3 meses después del último tratamiento. Los resultados se presentaron como comparación entre TFD-MAL y tratamientos estándar.

Seguridad

• Los investigadores registraron los eventos adversos (EA) inmediatamente después de cada ciclo de tratamiento.

RESULTADOS

Distribución de los individuos (Figura 1)

• Se trató un total de 225 individuos con 275 lesiones, ya sea con TFD-MAL (n=96), TFD-placebo (n=17), crioterapia (n=82), o bien 5-FU (n=30) ;
• El estudio incluyó a 87 (39%) hombres y 138 (61%) mujeres. La edad promedio fue de 73 ± 10 años (rango: 39 a 99). La mayoría de los individuos era de raza Caucásica (70%) y tenía un fototipo cutáneo I ó II en la escala de Fitzpatrick (57%) ;
• Las características demográficas no variaron significativamente entre los grupos de tratamiento.

Eficacia

Resultados de eficacia a los 3 meses :

• Las tasas de respuesta lesional completa 3 meses después del tratamiento final fueron de 93% (103 de 111) luego del tratamiento con TFD-MAL, 21% (4 de 19) después de TFD-placebo, 86% (73 de 85) después de crioterapia, 83% (24 de 29) después de 5-FU, y 85% (97 de 114) después de cualquiera de los tratamientos estándar (Figura 2) ;
• El porcentaje de individuos con RC tres meses después del tratamiento final que presentaron resultados cosméticos "excelente" o "bueno" fue de 94% (77 de 82) de los sujetos tratados con TFD-MAL, 75% (3 de 4) de los sujetos que recibieron TFD-placebo, 66% (43 de 65) de los individuos que recibieron crioterapia, 77% (16 de 21) de los individuos tratados con 5-FU, y 69% (59 de 86) de los individuos que tomaron cualquiera de los tratamientos estándar (Figura 3) ;
• El resultado cosmético evaluado por el investigador se comparó mediante una lectura independiente con ciego de los datos: el resultado cosmético se calificó "excelente" o "bueno" para 88% (37 de 42) de los individuos tratados con TFD-MAL, 100% (2 de 2) de los individuos tratados con TFD-placebo, 47% (16 de 34) de los individuos tratados con crioterapia, 86% (12 de 14) de los individuos tratados con 5-FU, y 79% (38 de 48) de los sujetos sometidos a cualquiera de los tratamientos estándar.

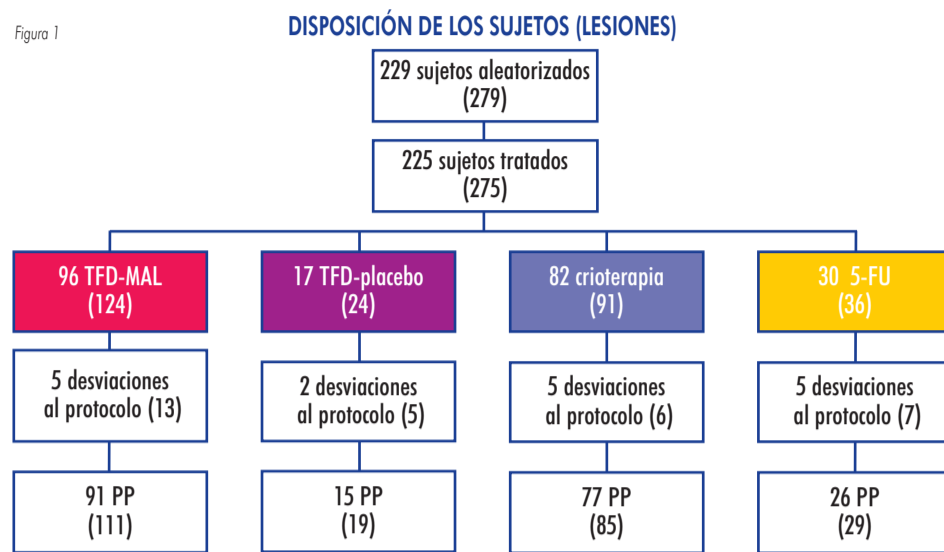
Resultados de eficacia a los 12 meses

• Las tasas de respuesta lesional completa 12 meses después del tratamiento final fueron 74% (82 de 111) después de TFD-MAL, 11% (2 de 19) después de TFD-placebo, 65% (55 de 85) después de crioterapia, 62% (18 de 29) después de 5-FU, y 64% (73 de 114) después de cualquiera de los tratamientos estándar (Figura 2) ;
• El porcentaje de sujetos con RC doce meses después del tratamiento final que presentaron una evaluación de su resultado cosmético "excelente" o "bueno" fue 97% TFD-MAL (61 de 63), 100% de los sujetos tratados con TFD-placebo, 64% crioterapia (31 de 47), 93% 5-FU (13 de 14), y 70% de los tratados con cualquiera de los tratamientos estándar (44 de 63) (Figura 3).

Seguridad

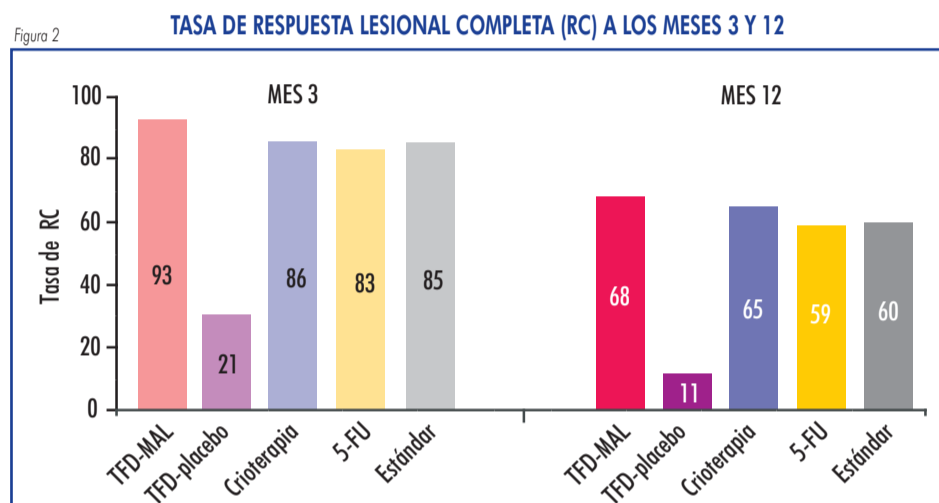
• Más de 90% de los eventos adversos fueron principalmente locales y transitorios y de intensidad leve a moderada ;
• El evento adverso comunicado con mayor frecuencia fue la sensación de quemazón (17% en el grupo TFD-MAL, 18% en el grupo TFD-placebo, 7% en el grupo crioterapia, y 7% en el grupo 5-FU), molestias cutáneas (20%, 29%, 24%, y 33%), y eritema (8%, 12%, 10%, y 33%) ;
• El EA más común, la molestia cutánea, tuvo una duración promedio más baja en los individuos que recibieron TFD-MAL que en aquellos que recibieron tratamientos estándar. La duración promedio después de TFD-MAL fue menos de 2 días en comparación con 9 días después de la crioterapia y 20 días después de 5-FU ;
• No se registraron EA serios relacionados con el tratamiento en sujetos que recibieron TFD-MAL. Se comunicaron dos eventos adversos serios relacionados con el tratamiento entre pacientes tratados con crioterapia (Linfangitis y necrosis).

Figura 1



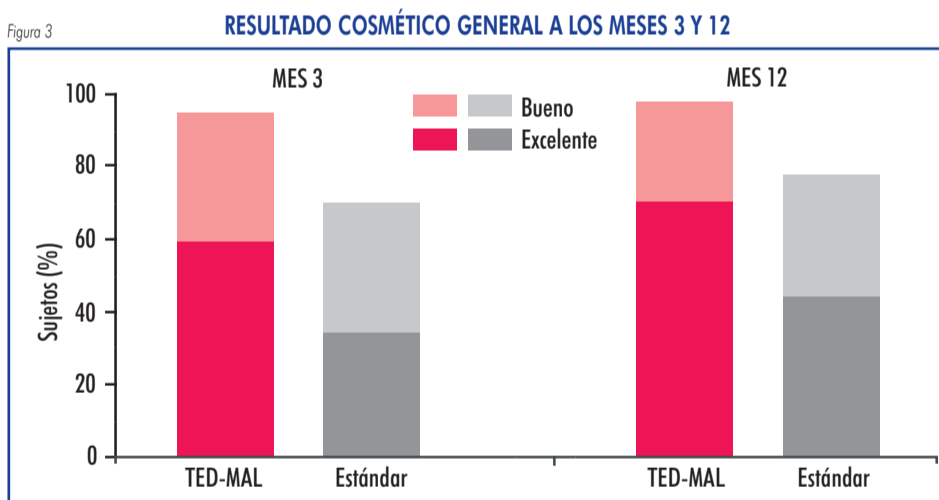
PP : Per protocolo

Figura 2



* Terapia estándar incluyó crioterapia y 5-FU

Figura 3



CONCLUSIONES

• Al comparar los resultados del tratamiento 3 y 12 meses después de la terapia, la TFD-MAL fue más efectiva que TFD-placebo y proporcionó resultados de eficacia similares a los de los tratamientos estándar con una tendencia hacia la superioridad ;
• La TFD-MAL tuvo mejores resultados cosméticos que los tratamientos estándar (crioterapia y 5-FU) ;
• Los eventos adversos fueron principalmente transitorios y locales, de intensidad leve a moderada ;
• La TFD-MAL es una opción terapéutica efectiva, de larga duración y bien tolerada para la enfermedad de Bowen.

REFERENCIAS

- Eedy DJ, Gavin AT. Thirteen-year retrospective study of Bowen's disease in Northern Ireland. *Br J Dermatol* 1987;117:715-20.
- Cox NH. Body site distribution of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1994;130:714-16.
- Lee M-M, Wick MM. Bowen's disease. *CA Cancer J Clin* 1990; 40:237-42.
- Warloe T, et al. An exploratory (phase I/II) study of P1202 160mg/g cream in patients with nodular basal cell carcinoma. Internal final report. April 1999. Data on File. Photocure ASA, Oslo, Norway.
- Peng Q, Moan J, Warloe T, Iani V, Steen H, Bjørseth A, Nesland JM. Build-up of esterified aminolevulinic-acid-derivate-induced porphyrin fluorescence in normal mouse skin. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 1996;34:95-6.
- Kloek J, Beijersbergen van Henegouwen GM. Prodrugs of 5-Aminolevulinic acid for photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 1996;64:994-1000.
- Fritsch C, Homey B, Stahl W, Lehmann P, Ruzicka T, Sies H. Preferential Relative Porphyrin Enrichment in Solar Keratoses upon Topical Application of Aminolevulinic Acid Methyl Ester. *Photochemistry and Photobiology* 1998;68(2):218-21.