

# El Tratamiento Previo con 5-Fluorouracilo Tópico Aumenta la Eficacia de la Terapia Fotodinámica

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Pre-treatment with Topical 5-fluorouracil Increases the Efficacy of Daylight Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses – A Randomized Controlled Trial**

de

**Wiegell S, Fredman G, Hædersdal M y colaboradores**

integrantes de

Copenhagen University Hospital Bispebjerg, Copenhagen, Dinamarca

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

**Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**

46(104069):1-7, Mar 2024



**Se demuestra que el tratamiento con 5-fluorouracilo antes de la terapia fotodinámica es más eficaz que la terapia fotodinámica como única modalidad terapéutica.**

## Introducción

La prevalencia de queratosis actínica (QA), la enfermedad cutánea premaligna más frecuente en la población blanca, está en aumento, de modo que constituye un importante problema de salud pública.

Las QA son lesiones de displasia de queratinocitos epidérmicos secundarias a la exposición crónica a la radiación ultravioleta; pueden progresar a carcinoma invasivo de células escamosas. Las QA ocurren en áreas expuestas al sol, especialmente en el cuero cabelludo, la cara, las orejas y los brazos. La terapia fotodinámica (TFD) es una modalidad terapéutica establecida para las QA. En la TFD, el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) o su éster metílico (aminolevulinato de metilo, MAL) se aplican en la piel como precursores del fotosensibilizador protoporfirina IX (PpIX). Durante la incubación con 5-ALA/MAL, la PpIX se acumula en las células diana y puede activarse mediante luz visible de longitudes de onda apropiadas, con producción de especies reactivas de oxígeno y destrucción selectiva de las células displásicas. En la TFD convencional (TFDc), las lesiones se incuban con 5-ALA/MAL durante 3 a 24 horas, seguido de iluminación con luz azul o roja. Este proceso genera una activación rápida de grandes cantidades de PpIX, aunque con dolor sustancial durante la iluminación como efecto secundario. Por el contrario, durante la TFD con luz de día (TFDId), los pacientes se exponen a la luz de día en interiores o exteriores, durante 2 horas, después de 30 minutos de incubación con 5-ALA/MAL. La TFDId es tan eficaz como la TFDc, pero se asocia con mucho menos dolor y eritema posterior al tratamiento. Para mejorar la tasa de eficacia, la TFD se ha utilizado en combinación con otros tratamientos para la QA, como el 5-fluorouracilo (5-FU) y el imiquimod. El 5-FU es un antimetabolito que inhibe la timidilato sintasa, una enzima clave en la síntesis de ADN y ARN. La inhibición se asocia con disminución de la proliferación celular y con apoptosis predominante de las células displásicas. Asimismo, el tratamiento previo con

5-FU motiva una mayor expresión de p53, lo que potencialmente facilita la apoptosis después del daño celular iniciado por la TFD. El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia del tratamiento secuencial con 5-FU tópico y TFDId, en comparación con TFDId sola en pacientes con múltiples QA en cara y cuero cabelludo.

## Pacientes y métodos

El estudio fue de diseño aleatorizado y controlado y se llevó a cabo en 2 centros; se comparó el tratamiento combinado con 5-FU tópico y TFDId respecto de TFDId como única modalidad terapéutica para la QA. Los pacientes fueron reclutados entre octubre de 2021 y noviembre de 2022 en dos hospitales de Dinamarca. El seguimiento se realizó entre noviembre de 2021 y marzo de 2023. Se analizaron pacientes mayores de 18 años con al menos 5 lesiones de QA en dos áreas simétricas de la cara o el cuero cabelludo. Los pacientes fueron tratados en dos áreas simétricas (tamaño medio de 75 cm<sup>2</sup>) de la cara o el cuero cabelludo, asignadas al azar a crema de 5-FU al 4% dos veces al día durante 7 días antes de un único procedimiento de TFDId o a monoterapia con TFDId. Las QA en dos áreas de tratamiento simétricas en la cara o el cuero cabelludo con recuentos de QA similares se marcaron y numeraron en una transparencia para la reidentificación de las QA luego del tratamiento. Cada QA se clasificó según su grosor en grados I-III. Luego se realizó la aleatorización a 5-FU + TFDId o TFDId; los pacientes recibieron instrucciones orales y escritas sobre dónde y cómo aplicar la crema de 5-FU dos veces al día durante 7 días. Al séptimo día se aplicó crema MAL en ambas áreas de tratamiento después del curetaje superficial. Después de 30 minutos de incubación sin cubierta, ambas áreas se iluminaron con luz natural durante dos horas. Dependiendo de las condiciones climáticas, la iluminación con luz natural se realizó con luz natural exterior o luz natural interior. El criterio principal de valoración fue la tasa de respuesta de las

lesiones a los 3 meses, definida como el número de lesiones que respondieron completamente dividido por el número de lesiones tratadas en cada paciente individual. La respuesta completa se definió con desaparición completa de la lesión, visualmente y mediante palpación, aunque pudo permanecer un eritema leve. Los criterios secundarios de valoración fueron el eritema, el dolor y la satisfacción del paciente. Las comparaciones estadísticas se realizaron con prueba de la *t*, correlación R de Spearman y análisis de varianza univariado, según el caso.

## Resultados

Se inscribieron 60 pacientes con un total de 1547 QA. Todos los pacientes completaron el tratamiento y el seguimiento de 3 meses. La edad promedio de los pacientes fue de 73 años (entre 56 y 89 años), con una proporción hombre:mujer de 9:1. Los tratamientos se realizaron en el cuero cabelludo, la frente o las mejillas. Los tamaños medios de las áreas de prueba de 5-FU + TFDId y TFDId fueron de 73 cm<sup>2</sup> y 76 cm<sup>2</sup>, respectivamente ( $p = 0.28$ ).

## Eficacia

En general, la terapia combinada con 5-FU + TFDId demostró una tasa promedio de respuesta completa significativamente mayor que la TFDId sola (87% respecto de 74%,  $p < 0.0001$ ), es decir que se asoció con más remisiones de lesiones de QA a los 3 meses (media de 11 respecto de 9.7,  $p < 0.0032$ ).

La eficacia superior de 5-FU + TFDId fue similar en todos los grados de QA, aunque con una tasa de respuesta completa más alta para las QA de grado I (89% respecto de 78%;  $p < 0.0001$ ) y especialmente para las QA de grado II (79% y 55%, respectivamente,  $p = 0.0056$ ). Debido al bajo número de QA de grado III no fue posible realizar la comparación estadística de los dos tratamientos.

## Fluorescencia de PpIX

El ligero aumento en la fluorescencia de PpIX después de 30 minutos de incubación con MAL fue significativamente mayor en las áreas pretratadas con 5-FU, en comparación con las áreas sin pretratamiento ( $p = 0.0083$ ). No se observaron diferencias en la fluorescencia de PpIX entre las dos áreas de tratamiento después de 2 h de exposición a la luz de día, lo que demuestra una activación efectiva de PpIX con la luz de día en ambas áreas ( $p = 0.84$ ).

## Exposición a la luz en interiores o exteriores

Un total de 36 pacientes (60%) fueron tratados con TFDId en el interior. Los 24 pacientes restantes (40%) fueron tratados con TFDId al aire libre. La iluminancia media durante la exposición a la luz de día fue de 43.9 kilolux. La iluminancia dependió de la puntuación meteorológica. Sin embargo, no se encontró correlación entre la tasa de respuesta completa de la lesión y la iluminancia media ( $r^2 = 0.0024$ ,  $p = 0.47$ ).

En el análisis combinado de 5-FU + TFDId y TFDId, la tasa de respuesta completa fue un 7.5% más alta después de la luz exterior en comparación con la luz en el interior (ANOVA,  $p = 0.017$ ).

## Seguridad

El eritema apareció en promedio 4 días después del inicio del tratamiento con 5-FU y dos pacientes interrumpieron el tratamiento prematuramente después de 3.5 y 6.5 días, respectivamente, debido a eritema grave. El investigador evaluó visualmente el grado de eritema al inicio del estudio, al día 7 (antes de la TFDId) y al día 9 en todos los pacientes. La aplicación de 5-FU durante 7 días se asoció con eritema de leve a moderado en todos los pacientes.

Dos días después de la TFDId, el eritema fue más grave en la zona pretratada con 5-FU en 42 pacientes (70%). El eritema se midió objetivamente en 50 pacientes al inicio del estudio. Al día 7 (antes de la TFDId) y al día 9 (2 días después de la TFDId) se observó un aumento significativo del eritema en el área tratada con 5-FU en comparación con el área sin tratamiento previo ( $p < 0.0001$ ). El aumento del eritema después de la TFDId fue causado por el eritema inducido por el tratamiento con 5-FU, ya que el aumento del eritema antes y 2 días después de la TFDId fue similar en las dos áreas ( $p = 0.82$ ). No se observaron diferencias en el eritema entre la TFDId interior y la TFDId exterior.

No se observó correlación entre la iluminancia media durante la exposición a la luz exterior y el aumento del eritema, 2 días después de la TFDId ( $p = 0.44$ ,  $r^2 = 0.033$ ).

En 6 pacientes no se observaron costras; se identificaron costras en ambas áreas en 13 sujetos y solo costras en áreas pretratadas con 5-FU en 31 pacientes. El eritema grave y la formación de costras se trataron con un corticoide tópico de potencia media (butirato de hidrocortisona al 0.1%) una vez al día durante 1 semana.

Los pacientes experimentaron más dolor antes de la TFDId en el área pretratada con 5-FU, con una puntuación media de dolor de 1.5, en comparación con 0.7 en el área no tratada ( $p = 0.0007$ ). Durante la TFDId, la puntuación media de dolor máximo fue de 2.9 en el área pretratada en comparación con 2 en el área sin tratamiento previo ( $p < 0.0001$ ). No se observaron diferencias en la puntuación del dolor durante la TFDId entre los grupos de tratamiento en interiores y exteriores. Dos días después de la TFDId, los pacientes estaban más satisfechos con la TFDId sola (70%, muy satisfechos), en comparación con el tratamiento con 5-FU + TFDId (48%, muy satisfechos). La falta de satisfacción se explicó por el aumento de las reacciones cutáneas locales durante y después del tratamiento. A los 3 meses de seguimiento, la mayoría de los pacientes estaban muy satisfechos con ambos tratamientos; algunos participantes más estuvieron muy satisfechos con el lado de tratamiento con 5-FU + TFDId, debido a su mayor eficacia.

## Conclusión

Se demuestra que el tratamiento secuencial con 5-FU y TFDId es más eficaz que la monoterapia con TFDId para el tratamiento de las QA, especialmente las QA de grado II. Las reacciones cutáneas locales fueron más pronunciadas después del tratamiento combinado, pero ningún paciente lo interrumpió. La combinación de 5-FU y TFDId podría ser un tratamiento particularmente eficaz para grandes áreas de QA, con índices altos de cumplimiento y satisfacción.