

Fototeràpia extracorpòria (fotoafèresi) per al tractament de la síndrome de Sézary i la malaltia de l'empelt contra l'hoste

Cari Almazán, Mireia Espallargues

Adaptació realitzada a partir de: C. Almazán, M. Espallargues. Fototeràpia extracorpòria (fotoafèresi) per al tractament de la Síndrome de Sézary i la malaltia de l'empelt contra l'hoste. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Juliol de 2001.

Introducció

La fotoafèresi (FA) o fototeràpia/fotoquimioteràpia extracorpòria és una nova i complexa tècnica de teràpia immunomoduladora que combina l'administració d'una substància fotoactivadora, el 8-metoxipsoralè (8-MOP), amb la irradiació extracorpòria d'una fracció de cèl·lules de la sang perifèrica amb llum ultraviolada A (UVA). Així, l'FA consisteix en la recol·lecció de leucòcits de la sang mitjançant un separador cel·lular de flux discontinu i el seu tractament posterior amb exposició a la radiació UVA en presència del 8-MOP, que s'administra oralment o s'injecta en la bossa de recol·lecció^{1,2}. El mecanisme d'acció d'aquest tractament no està clar, però s'ha observat una destrucció dels limfòcits, incloent els limfòcits malignes¹.

L'FA ha estat utilitzada en el tractament de la fase eritrodèrmica del limfoma cutani de cèl·lules T- (LCCT): síndrome de Sézary (SS) i micosi fungoide.³ També s'està desenvolupant com alternativa terapèutica per al tractament del rebuig en el trasplantament d'òrgans sòlids, i especialment en el trasplantament de progenitors hemopoètics (TPH) al·logènics, en el qual la malaltia de l'empelt contra l'hoste (MECH) és una complicació freqüent amb elevada morbi-mortalitat⁴. També s'ha iniciat la seva investigació associant-se al tractament immunosuppressor en malalties autoimmunes com el lupus eritematosi sistèmic, l'esclerodèrmia i l'artritis reumatoide⁵.

Entre els avantatges de l'FA en relació al tractament disponible per a la síndrome de Sézary cal destacar: 1) la disminució dels efectes secundaris dels psoralens orals com la náusea en poder administrar-se el 8-MOP directament a la bossa de recol·lecció, 2) l'obtenció d'una concentració més estable de psoralens quan aquests s'injecten a la bossa de recol·lecció, 3) la disminució de

l'impacte carcinogènic a la pell de les radiacions UVA, ja que no s'exposa el pacient directament a la radiació en aquesta darrera modalitat i 4) la no inducció d'immuno-depressió.

Aquesta darrera propietat, fa que l'FA sigui també especialment atractiva per controlar tant la forma aguda com crònica de l'MECH, en no augmentar el risc d'infeccions i poder reduir les dosis de glucocorticoides. En l'actualitat l'FA no és un tractament homologat per aquesta indicació per l'FDA i el *Ministerio de Sanidad y Consumo*, però sí per a la Síndrome de Sézary.

D'altra banda, l'elevat cost del tractament així com la manca de coneixement sobre el benefici real de l'FA en aquestes malalties, es plantegen com les limitacions més remarcables d'aquest tractament.

Objectiu

L'objectiu d'aquest informe és revisar l'estat de coneixement científic sobre l'eficàcia / efectivitat i seguretat clínica de l'FA per al tractament de l'SS i l'MECH en el TPH al·logènic de moll d'os o de sang perifèrica en humans adults.

Mètode

S'ha dut a terme una revisió bibliogràfica de l'evidència científica en les bases de dades biomèdiques MEDLINE (de 1979 fins al gener de 2001), The Cochrane Library (4ª edició, 2000), HealthSTAR (1975 fins a gener de 2001), base de dades de resums de l'ISTAH (fins a gener de 2001).

Els criteris d'inclusió han estat els següents: 1) estudis en els quals s'ha utilitzat l'FA en combinació amb psoralè; 2) estudis en malalts adults diagnosticats d'SS i MECH en el TPH al·logènic de moll d'os o de sang perifèrica; i 3) estudis que han utilitzat alguna de les següents mesures de resultat:

- Remissió: completa, parcial, mínima, malaltia estable i malaltia progressiva.
- Temps transcorregut per arribar a la remissió
- Durada de la remissió
- Supervivència o mortalitat
- Complicacions

En el cas de l'MECH, s'han exclòs de la revisió els estudis de descripció de casos i les referències de comunicacions a congressos.

Correspondència: Cari Almazán i Mireia Espallargues
Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
Trav. de les Corts, 131-159
08028 Barcelona
Tel. 93 227 29 00
Fax 93 227 29 98
Adreça electrònica: calmazan@olimpia.scs.es, mespa@olimpia.scs.es
Pàgina web: <http://www.aatm.es>

Resultats

a) Eficàcia/efectivitat de l'FA en l'SS

S'han identificat un total de 14 estudis que han valorat l'eficàcia de l'FA en l'SS des del primer estudi que es va publicar l'any 1987. Tots ells són sèries de casos de grandària mostral generalment limitada (entre 8 i 41 pacients). Algun estudi va incloure un grup control concomitant i d'altres fan comparacions amb controls històrics.

L'eficàcia de l'FA en aquest estudis, mesurada a partir de les taxes de remissió, es situa entre el 14% i el 25% de casos amb remissió completa (> 75% de millora en les manifestacions cutànies) tant per al conjunt de pacients estudiats com per als pacients considerats eritrodèrmics o amb SS (Taula 1). La taxa de resposta completa o parcial (> 50 % millora de les manifestacions cutànies) va oscil·lar entre un 33% i un 100% dels malalts segons l'estudi. Les millors respostes es van observar en pacients tractats en els dos primers anys després del diagnòstic, i en aquells amb un recompte de CD8 quasi normal.

La supervivència mediana mesurada en 4 estudis es va situar entre 39 mesos i més de 100 mesos. Però en aquests estudis, tot i incloent malalts amb eritrodèrmia, no ha estat possible identificar clarament el percentatge d'aquests. D'altra banda, les supervivències superiors es varen observar en els estudis en què els pacients prèviament havien estat tractats amb quimioteràpia o presentaven

estadis de la malaltia inicial. En un estudi en el qual es va comparar la supervivència mediana dels casos tractats amb FA respecte als controls no tractats, no es varen trobar diferències significatives entre ambdós grups.

b) Eficàcia/efectivitat de l'FA en l'MECH en els TPH al·logènics

S'han identificat 5 estudis en els quals s'avaluava el benefici de l'FA en el tractament de l'MECH, tant en la forma aguda com en la crònica. Aquests estudis són sèries de casos amb una grandària mostral de 3 a 21 malalts per a l'MECH aguda i de 9 a 18 casos per la forma crònica (Taula 2 i 3).

En el cas de l'MECH aguda, l'FA es va utilitzar en malalts resistents als tractaments immunosupressors amb glucocorticoides i ciclosporina A i en ocasions amb FK506. L'FA als tres mesos va millorar les manifestacions cutànies amb una resposta completa d'un 62% a un 100% del malalts. La millora variava segons la gravetat de l'MECH aguda. Quant a les lesions hepàtiques la resposta completa es va situar entre un 0% i un 61% dels malalts. Pel que fa a la mortalitat, als tres mesos de tractament amb FA es situa entre un 33% i un 100%. La mortalitat va ser inferior en els pacients que varen presentar una resposta completa al tractament.

Quant a l'MECH crònica, els estudis sobre l'eficàcia/efectivitat de l'FA varen incloure malalts que havien pre-

TAULA 1. Estudis que han avaluat l'FA en l'LCCT eritrodèrmic (MF i SS): taxa de resposta clínica

Estudi (referència)	Pacients totals N	Respostes completes o parcials n (%)	Respostes completes ^a n (%)	Pacients amb E N	Respostes completes o parcials n (%)	Respostes completes n (%)
Edelson 1987 ⁵	41	22 (54)	6 (15)	33	24 (73)	6 (21)
Heald 1989 ⁶ , 1991 ⁷	32	--	--	22	10 (53)	5 (23)
Armstrong 1990 ⁸	8	6 (75)	2 (25)	5	4 (80)	Desconegut
Rook 1991 ⁹	--	--	--	1	1 (100)	0
Zic 1992 ¹⁰	20	11 (55)	5 (25)	6	Desconegut	Desconegut
Koh 1994 ¹¹	34	18 (53)	5 (15)	31	--	--
Gottlieb 1996 ¹²	28	20 (71)	7 (25)	--	--	--
Stevens 1996 ¹³	--	--	--	17	9 (53)	Desconegut
Duvic 1996 ¹⁴	34	17 (50)	6 (18)	28	--	--
Zic 1996 ¹⁵	20	10 (50)	5 (25)	3	--	--
Russell-Jones 1997 ¹⁶	--	--	--	19	10 (53)	3 (16)
Vonderheid 1998 ¹⁷	36	12 (33)	5 (14)	29	--	--
Bisaccia 2000 ¹⁸	37	20 (54)	5 (14)	--	--	--

E: Eritrodèrmia

TAULA 2. Resultats de l'FA en el tractament de l'MECH aguda

Estudi (referència)	Malalts N	Remissió completa manifestacions			Mortalitat %	Supervivència %
		Cutànies %	Hepàtiques %	Intestinals %		
Smith 1997 ¹⁹	6	-	-	-	100	-
Greinix 1998 ²⁰	6 ^a	66	33	-	-	-
Zic 1999 ²	3	100	0	-	33	-
Greinix 2000 ²¹	21 ^{b,c}	62	61	0	43	57 ^d

a MECH A grau II-III

b MECH A grau II-IV

c Resultats de les manifestacions cutànies i hepàtiques als tres mesos de seguiment

d Supervivència mediana als 25 mesos

TAULA 3. Resultats de l'FA en el tractament de l'MECH crònica

Estudi (referència)	Malalts N	Remissió completa manifestacions		Mortalitat %	Supervivència %
		Cutànies %	Hepàtiques %		
Smith 1997 ¹⁹	18	60	15,4	61,1	39 ^a
Greinix 1998 ²⁰	15	80	70	-	98 ^b
Child 1999 ²²	11	48 ^c	16	-	-
Zic 1999 ²	9	55	50	33	-

a Supervivència als 4 anys de l'inici del tractament amb FA

b Supervivència als 15 mesos després del tractament

c Segons una escala desenvolupada pels autors de l'estudi

sentat resistència al tractament immunosupressor. En aquest cas la millora de les manifestacions cutànies i hepàtiques varen ser entre el 48% i el 80% i entre el 16% i el 70% dels malalts respectivament. Quant a l'afectació de la mucosa oral i cutània (tot i que són manifestacions menys freqüents, la resposta completa es va situar entre el 75% i el 100% dels malalts. La taxa de mortalitat en dos estudis que van incloure aquesta dada va ser del 33% i del 61% respectivament. La supervivència als 4 anys des de l'inici del tractament en un estudi va ser del 39%, mentre que en l'altre després de 15 mesos de tractament va ser del 98%.

c) Seguretat

L'FA està considerada com un tractament factible i relativament segur. Tant en el cas del tractament de l'LCCT com en el de l'MECH, tant en la forma aguda com en la crònica, l'FA es tolera bé i té pocs efectes adversos o complicacions majors. No es té coneixement fins al moment de cap mort durant o immediatament després d'una sessió de tractament deguda a alguna complicació tècnica de l'FA.

Punts d'interès

L'FA, si bé ha suposat una nova eina terapèutica per als LCCT, especialment indicada en les formes eritrodèrmiques com és el cas de l'SS, no ha assolit les expectatives esperades inicialment, tot i que és un dels únics tractaments farmacològics dirigit contra les cèl·lules T neoplàsiques i, per tant, amb més possibilitats d'èxit. No obstant, no s'ha trobat cap ACA que hagi confirmat l'eficàcia/efectivitat de l'FA en relació a altres tipus de tractament o placebo. Globalment han mostrat alguna resposta (completa o parcial) en el 50-100% dels malalts amb LCCT eritrodèrmic i respostes completes en aproximadament el 15-25% d'aquests.

Quant a l'FA en el tractament de l'MECH, en la forma aguda i en la crònica, s'ha utilitzat com alternativa terapèutica (o tractament adjuvant) per al grup de malalts resistents al tractament immunosupressor, tot i que ambdós tractaments s'administren de forma simultània reduint les dosis de glucocorticoides segons la resposta al tractament amb FA. Els resultats dels estudis suggereixen una

millora de les manifestacions cutànies i de les mucoses, mentre que l'afectació hepàtica resta més controvertida.

Les diferències observades en els resultats dels estudis identificats, tant en el cas de l'SS com en el de l'MECH, poden ser atribuïdes a la variabilitat biològica però també hi poden haver altres factors que ho expliquin, com les diferències en els criteris d'inclusió dels pacients o diferències en la presentació dels resultats. Alhora, la manca de criteris de resposta clarament definits, els diferents protocols de tractament (durada del tractament, interval de temps entre el diagnòstic i l'inici del tractament amb FA), limita la valoració de l'efecte d'aquesta nova alternativa terapèutica.

Conclusions

Hi ha evidència científica de baixa qualitat (sèries de casos clíniques no controlades), que mostra que l'FA pot induir la remissió completa o parcial de l'LCCT eritrodèrmic en un percentatge variable dels pacients, en general més del 50%. Aquesta resposta clínica és més baixa quan els resultats són específics per pacients eritrodèrmics (MF i SS) o quan només es considera la remissió completa. En el cas de l'MECH, aguda i crònica l'FA pot induir la remissió completa de les manifestacions cutànies, i en menor proporció l'afectació hepàtica.

Hi ha evidència científica de baixa qualitat (sèries clíniques no controlades) que suggereix que l'FA podria augmentar la supervivència del malalt amb LCCT eritrodèrmic i en l'MECH.

En aquests moments, l'eficàcia/ efectivitat i seguretat de l'FA, tant en el tractament de l'SS com de l'MECH, no ha estat provada per mitjà d'un assaig clínic aleatoritzat amb comparació amb el placebo o amb d'altres formes convencionals de tractament.

Recomanacions

- L'eficàcia/efectivitat de l'FA en el tractament de la fase eritrodèrmica de l'LCCT i l'MECH hauria de ser avaluada en el marc d'un disseny experimental (ACA) atenent els principis ètics de la recerca en humans, per tal de poder conèixer el benefici clínic real associat a l'FA per a aquestes indicacions.
- En el cas de l'SS, cal tenir en compte, però, les següents consideracions. En primer lloc, la seva baixa incidència pot dificultar l'avaluació de l'FA mitjançant un ACA. En segon lloc, es tracta d'una tecnologia que ja ha estat aprovada per l'FDA dels EUA. Tanmateix, a l'Estat espanyol no està registrada i només pot ser utilitzada per a aquesta indicació com a medicació estrangera. Així, l'ús de l'FA per a

l'SS es podria considerar com a teràpia compassiva però sota un protocol d'investigació que, a ser possible, inclogués un nombre suficientment elevat de pacients tractats i la seva comparació amb un grup control concomitant (no equivalent) que fos el més comparable possible quant a factors pronòstics coneguts i explicitats.

- D'altra banda, la manca d'homologació de l'FA per a l'MECH, aquí i a d'altres països, així com la seva major freqüència de presentació i l'elevat cost de tractament, fan necessària la realització d'un estudi experimental, el finançament del qual hauria d'anar a càrrec dels pressupostos sanitaris de recerca o a partir de finançament extern per agències finançadores de recerca.
- En ambdues malalties, aquesta teràpia haurà de ser finalment aprovada o registrada per l'organisme sanitari corresponent (*Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo*) abans que pugui ser utilitzada a la pràctica clínica habitual.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Bunn PA, Jr., Hoffman SJ, Norris D, Golitz LE, Aeling JL. Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and the Sezary syndrome). *Ann Intern Med* 1994; 121: 592-602.
2. Zic JA, Miller JL, Stricklin GP, King LE, Jr. The North American experience with photopheresis. *Ther.Apher.* 1999; 3: 50-62.
3. Sniecinski I. Extracorporeal photochemotherapy: a scientific overview. *Transfus.Sci* 1994; 15: 429-37.
4. Carreras E, Urbano-Ispizua A, Rovira M. Transplante progenitores hematopoyéticos. In Farreras Rozman, ed. Barcelona: 2000.
5. 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.
6. Heald PW, Perez MI, Christensen I, Dobbs N, McKiernan G, Edelson R. Photopheresis therapy of cutaneous T-cell lymphoma: the Yale-New Haven Hospital experience. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 629-38.
7. Heald PW. Photopheresis for cutaneous T cell lymphoma. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 636: 171-7.
8. Armus S, Keyes B, Cahill C, Berger C, Crater D, Scarborough D *et al.* Photopheresis for the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 898-902.
9. Rook AH, Prystowsky MB, Cassin M, Boufal M, Lessin SR. Combined therapy for Sezary syndrome with extracorporeal photochemotherapy and low-dose interferon alfa therapy. Clinical, molecular, and immunologic observations. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1535-40.
10. Zic J, Arzubia C, Salhany KE, Parker RA, Wilson D, Stricklin GP *et al.* Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 729-36.
11. Koh HK, Davis BE, Meola T, and *et al.* Extracorporeal photopheresis for the treatment of 34 patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *J Invest Dermatol* 102(S), 567-567. 1994.

12. Gottlieb SL, Wolfe JT, Fox FE, DeNardo BJ, Macey WH, Bromley PG *et al.* Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: a 10-year experience at a single institution. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 946-57.
13. Stevens S, Mastens S, Oberhelman-Bragg L, and *et al.* Circulating CD4+CD7⁻ lymphocyte burden CD4+/CD8+ ratio and rapidity of response are predictors of outcome in the treatment of CTCL with extracorporeal photochemotherapy (ECP). *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 12(A), 36. 1996.
14. Duvic M, Hester JP, Lemak NA. Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 573-9.
15. Zic JA, Stricklin GP, Greer JP, Kinney MC, Shyr Y, Wilson DC *et al.* Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 935-45.
16. Russell-Jones R, Fraser-Andrews E, Spittle M, Whittaker S. Extracorporeal photopheresis in Sézary syndrome [letter]. *Lancet* 1997; 350: 886.
17. Vonderheid EC, Zhang Q, Lessin SR, Polansky M, Abrams JT, Bigler RD *et al.* Use of serum soluble interleukin-2 receptor levels to monitor the progression of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 207-20.
18. Bisaccia E, Gonzalez J, Palangio M, Schwartz J, Klainer AS. Extracorporeal photochemotherapy alone or with adjuvant therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: a 9-year retrospective study at a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 263-71.
19. Smith EP, Sniecinski I, Dagit AC, Parker PM, Snyder DS, Stein AS *et al.* Extracorporeal photochemotherapy for treatment of drug-resistant graft-vs.-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998; 4: 27-37.
20. Greinix HT, Vole-Platzer B, Rabitsch W, Gmeinhardt B, Guevara-Pineda C, Kalhs P *et al.* Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1998; 92: 3098-104.
21. Greinix HT, Vole-Platzer B, Kalhs P, Fischer G, Rosenmayr A, Keil F *et al.* Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood* 2000; 96: 2426-31.