

Efectividad, seguridad y coste-efectividad de la terapia fotodinámica en el tratamiento del cáncer de esófago y esófago de Barrett

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

UETS 2007/13



Efectividad, seguridad y coste-efectividad de la terapia fotodinámica en el tratamiento del cáncer de esófago y esófago de Barrett

*Photodynamic therapy effectiveness, safety
and cost-effectiveness in oesophagus cancer
and Barrett oesophagus treatment*

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

UETS 2007/13

Efectividad, seguridad y coste efectividad de la terapia fotodinámica en el tratamiento del cáncer de esófago y esófago de Barrett = Photodynamic Therapy Effectiveness, Safety and Cost-Effectiveness in Oesophagus Cancer and Barrett Oesophagus Treatment / Amaya Sánchez Gómez, Mercedes Reza Goyanes, Daniel Callejo Velasco, Juan Antonio Blasco Amaro. – Madrid : Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo, 2009.

96 p. : 24 cm + 1 CD. – (Informes, estudios e investigación ; UETS 2007/13)

NIPO: 477-09-033-X

ISBN: 978-84-451-3250-0

Tecnología sanitaria

Fotoquimioterapia

Tumores esofágicos

Autoría: Amaya Sánchez Gómez, Mercedes Reza Goyanes, Daniel Callejo Velasco y Juan Antonio Blasco Amaro.

Dirección técnica: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). Agencia Laín Entralgo.

Revisión externa: Dr. Pedro Menchén Fernández-Pacheco y Dra. Cecilia González Asanza. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Las conclusiones de este trabajo reflejan exclusivamente la opinión de los autores y no son necesariamente compartidas en su totalidad por los revisores externos.

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación, y la Agencia para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios de la Comunidad de Madrid Pedro Laín Entralgo.

Edición: Ministerio de Ciencia e Innovación. www.micinn.es

ISBN: 978-84-451-3250-0

NIPO: 477-09-033-X

Depósito Legal: M-34957-2009

Impresión: Estilo Estugraf Impresores S.L. www.estugraf.es

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Para citar este informe: Sánchez Gómez A, Reza Goyanes M, Callejo Velasco D, Blasco Amaro JA. Efectividad, seguridad y coste-efectividad de la terapia fotodinámica en el tratamiento de cáncer de esófago y esófago de Barrett. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS 2007/13.

Efectividad, seguridad y coste-efectividad de la terapia fotodinámica en el tratamiento del cáncer de esófago y esófago de Barrett

*Photodynamic therapy effectiveness, safety
and cost-effectiveness in oesophagus cancer
and Barrett oesophagus treatment*

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto

Índice

| | |
|--|----|
| I. Abreviaturas | 9 |
| II. Resumen | 11 |
| III. Summary | 13 |
| IV. Introducción | 15 |
| IV.1. Epidemiología de la enfermedad | 15 |
| IV.2. Clasificación cáncer de esófago | 16 |
| IV.3. Descripción de la tecnología | 17 |
| IV.3.1. Fotosensibilizadores | 18 |
| IV.3.2. Fuentes de luz | 19 |
| IV.4. Indicaciones de la terapia fotodinámica | 19 |
| IV.5. Otros tratamientos existentes | 19 |
| V. Objetivos | 21 |
| VI. Metodología | 23 |
| VI.1. Diseño | 23 |
| VI.2. Búsqueda bibliográfica | 23 |
| VI.3. Estrategia de búsqueda | 23 |
| VI.4. Selección de estudios primarios | 24 |
| VI.5. Valoración de la calidad de los estudios | 25 |
| VII. Resultados | 27 |
| VII.1. Revisiones sistemáticas | 27 |
| VII.2. Informes de evaluación | 27 |
| VII.3. Estudios primarios | 29 |
| VII.3.1. Esófago de Barrett | 30 |
| VII.3.2. Cáncer de esófago precoz | 34 |
| VII.3.3. Cáncer de esófago avanzado | 43 |
| VII.4. Evaluaciones económicas | 49 |
| VIII. Discusión | 51 |
| VIII.1. Terapia fotodinámica para el tratamiento del esófago de Barrett | 51 |
| VIII.2. Terapia fotodinámica para el tratamiento del cáncer esofágico precoz | 53 |
| VIII.3. Terapia fotodinámica para el tratamiento del cáncer esofágico avanzado | 54 |
| IX. Conclusiones | 57 |
| IX.1. Terapia fotodinámica en esófago de Barrett | 57 |
| IX.2. Terapia fotodinámica en cáncer precóz de esófago | 57 |

| | |
|--|-----------|
| IX.3. Terapia fotodinámica en cáncer avanzado de esófago | 57 |
| IX.4. Seguridad de la TFD | 58 |
| IX.5. Coste-efectividad de la TFD | 58 |
| X. Anexos | 59 |
| X.1 Anexo I. Tabla de evidencia de estudios primarios en pacientes con esófago de Barrett | 59 |
| X.2 Anexo II. Tabla de evidencia de estudios primarios en pacientes con cáncer esofágico precoz | 67 |
| X.3 Anexo III. Tabla de evidencia de estudios primarios en pacientes con cáncer esofágico avanzado | 79 |
| X.4 Anexo IV. Tabla de evidencia de evaluaciones económicas | 87 |
| XI. Bibliografía | 91 |

Abreviaturas

| | |
|---------|-------------------------------------|
| AC = | Adenocarcinoma |
| ALA = | 5-Aminolevulínico |
| AVAC = | Años de Vida Ajustados por Calidad |
| AVG = | Años de vida ganados |
| CAP = | Coagulación con Argón Plasma |
| CE = | Carcinoma Epidermoide |
| DAG = | Displasia de Alto Grado |
| DT = | Desviación Típica |
| DBG = | Displasia de Bajo Grado |
| EB = | Esófago de Barrett |
| ES = | Estadísticamente significativo |
| Hp = | Hematoporfirina |
| HpD = | Derivado de la Hematoporfirina |
| ICER = | Ratio Coste-efectividad Incremental |
| KTP = | Potasio-Titanio-Fósforo |
| NES = | No estadísticamente significativo |
| mTHPC = | Meta-tetrahidroxi-fenil Clorin |
| REM = | Resección Endoscópica de Mucosa |
| RIQ = | Rango Intercuartílico |
| SD = | Sin Datos |
| TFD = | Terapia Fotodinámica |

Resumen

Título: Efectividad, seguridad y coste-efectividad de la terapia fotodinámica en el tratamiento del cáncer de esófago y del esófago de Barrett.

Autores: Amaya Sánchez Gómez, Mercedes Reza Goyanes, Juan Antonio Blasco Amaro, Daniel Callejo Velasco.

Agencia: UETS (Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid).

Persona de contacto: Juan Antonio Blasco

E mail: juan.blascoa@salud.madrid.org

Fecha: 2008

Idioma: Español

Tipo de publicación: Revisión sistemática

Páginas: 96

Referencias: 73

Tipo de tecnología: Tratamiento combinado

Palabras clave: Esófago de Barrett, cáncer de esófago, Terapia fotodinámica, Agentes fotosensibilizante, Resultados de tratamiento, Revisión, Humano.

Introducción: El cáncer de esófago es uno de los tumores más agresivos y con un pronóstico más pobre. El esófago de Barrett (EB) es una condición precursora del adenocarcinoma esofágico cuyo manejo sigue siendo controvertido. Se han desarrollado diversos tratamientos endoscópicos como alternativa a la resección quirúrgica en estas enfermedades. Uno de ellos es la terapia fotodinámica (TFD), modalidad terapéutica local basada en la fotooxidación de materiales biológicos inducida por un fotosensibilizante, el cual se localiza selectivamente en determinadas células o tejidos tumorales, de forma que al ser iluminadas con una luz de adecuada longitud y en dosis suficiente, dichas células son destruidas. Esta revisión evalúa la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la terapia fotodinámica en el tratamiento del esófago de Barrett y del cáncer de esófago.

Métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos Medline, Embase, CINHALL, Cochrane Central Register of Controlled Trials y NHS Economic Evaluation Database. Se incluyeron estudios realizados en los que se evaluara la efectividad/eficacia o seguridad de la TFD para el tratamiento de EB o cáncer de esófago. También se incluyeron evaluaciones económicas. En el caso de los artículos referidos al tratamiento del EB, se seleccionaron únicamente los estudios con grupo control. En el caso de los artículos referidos al tratamiento del cáncer de esófago, y debido al reducido número de estudios con grupo control,

se seleccionaron también las series de casos. Se evaluó la calidad de los artículos que cumplieron los criterios de selección mediante checklists.

Resultados: 47 artículos fueron incluidos en la revisión sistemática. Siete ensayos clínicos controlados y aleatorizados y un estudio controlado no aleatorizado sobre TFD para el tratamiento del EB. Dos estudios controlados no aleatorizados y 20 series de casos en el tratamiento del cáncer esofágico precoz. Cinco ensayos controlados y ocho series de casos en el tratamiento del cáncer esofágico avanzado. También se incluyeron cinco evaluaciones económicas, todas ellas realizadas sobre la TFD como tratamiento del EB.

Todos estos estudios presentan carencias metodológicas y una importante heterogeneidad en cuanto a aspectos relativos a la población de estudio o a las variables de resultado analizadas. Las evaluaciones económicas se consideraron de buena calidad.

Conclusión: la TFD se muestra efectiva para la ablación de la displasia en el EB. Se presenta como una opción coste-efectiva en relación al seguimiento endoscópico y la esofagectomía. Sin embargo, sólo existe una evidencia incipiente de su efectividad en la reducción de la progresión a cáncer. Existe evidencia sobre efectividad de la TFD en la ablación tumoral en pacientes con tumores esofágicos precoces y en la mejora de síntomas como la disfagia en pacientes con enfermedad avanzada. Sin embargo los efectos adversos asociados al uso de esta tecnología son frecuentes y pueden llegar a ser graves. Se requieren estudios controlados rigurosos con mayor tiempo de seguimiento, en los que la TFD se compare con la resección quirúrgica y con otras técnicas endoscópicas.

Revisión externa: Sí.

Summary

Title: Photodynamic therapy effectiveness, safety and cost-effectiveness in oesophagus cancer and barrett oesophagus treatment.

Autors: Amaya Sánchez Gómez, Mercedes Reza Goyanes, Juan Antonio Blasco Amaro, Daniel Callejo Velasco.

Agency: UETS (Health Technology Assessment Unit of Madrid)

Contact: Juan Antonio Blasco. E-mail: juan.blascoa@salud.madrid.org

Date: 2008

Language: Spanish

Publication type: Report-Systematic review

Pages: 96

References: 73

Technology: Combined Modality Therapy

Meshterms: Barrett's oesophagus, Oesophageal neoplasms, Photochemotherapy, Photosensitizing Agents, Treatment outcome, Review, Human.

Introduction: Carcinoma of the oesophagus is one of the most aggressive of all cancers and has one of the poorest prognoses. Barrett's oesophagus (BO), the management of which remains controversial, is the precursor condition to oesophageal adenocarcinoma. A number of endoscopic treatments have been designed as an alternative to surgical resection for patients with these diseases. One of these, photodynamic therapy (PDT), involves the light activation of a photosensitizer that causes local tissue destruction via oxidation reactions. The photosensitizer which is selectively absorbed in higher concentrations by the tumour than by the surrounding tissue. Later the photosensitizer is activated through the irradiation of the tumour with laser light of a determined wavelength; this leads to the destruction of the tissue. The present work reviews the effectiveness, safety and cost-effectiveness of photodynamic therapy in oesophagus cancer and barrett oesophagus treatment.

Methods: A systematic review of the literature recorded in the Medline, Embase, CINHALL, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the NHS Economic Evaluation Database, was undertaken. The studies selected were those assessing effectiveness/efficacy or safety of PDT for the treatment of BO or oesophageal cancer. Economic assessments of the procedure were also included. In regards to articles about BO treatment, only studies with control group were selected. In regards to articles about oesophagus cancer treatment we also selected case series studies, due to the scarcity of controlled studies. The quality of the selected articles was checked.

Results: 47 articles were included in this systematic review: seven randomised controlled clinical trials and one non-randomized controlled trial about PDT in BO treatment, two non-randomized controlled trials and 20 case-series reports about early oesophagus cancer and five controlled trials and eight case-series reports about advanced oesophagus cancer. Five economic assessments about PDT in the treatment of BO were also included. The studies suffered from methodological limitations and showed notable heterogeneity with respect to the study population and the variables measured. The economic assessments were considered to be good quality.

Conclusions: PDT is effective for the ablation of dysplasia in BO. The procedure is presented as a cost-effective alternative to intense endoscopic monitoring and oesophagectomy. However, the evidence regarding its effectiveness in reducing the number of patients who go on to develop cancer is only incipient. Evidence was found suggesting photodynamic therapy to be effective in the ablation of early oesophageal tumours and in the improvement of dysphagia in patients with advanced disease. However the adverse events associated with the use of photodynamic therapy technology are common and can be serious.

Rigorous, controlled studies with longer follow-up times, in which PDT is compared to surgical resection and other endoscopic techniques, are needed.

Peer review process: Yes

Introducción

Epidemiología de la enfermedad

El cáncer de esófago es el octavo tumor maligno más frecuente del mundo⁽¹⁾. Se caracteriza por su rápida progresión y su evolución fatal en la mayoría de los casos. Se diagnostica más frecuentemente en hombres que en mujeres, con un ratio aproximado de 2-4:1⁽²⁾. Según datos de la OMS del 2002⁽¹⁾, la incidencia anual mundial estimada de cáncer de esófago es de 470.000 nuevos casos, con una mortalidad asociada de 446.166 muertes al año. Para Europa, la OMS estima una incidencia anual de 51.000 casos y una mortalidad anual de 48.287. En España, la incidencia anual estimada para el período 1997-2006 fue de 1.769 nuevos casos al año, de los cuales tan sólo 257 se diagnosticarían en mujeres⁽³⁾.

Desde el punto de vista histológico existen dos tipos fundamentales de cáncer de esófago: carcinoma epidermoide y adenocarcinoma. El carcinoma epidermoide ha sido tradicionalmente el más frecuente, pero en los últimos años las tasas de incidencia del adenocarcinoma han ido incrementando en EEUU y Europa, mientras que las de carcinoma epidermoide se han mantenido constantes o han disminuido. Datos del registro de tumores Johns Hopkins en EEUU muestran en 1994, por primera vez desde 1959, que el número de pacientes con adenocarcinoma superaba al de pacientes con carcinoma epidermoide⁽²⁾. El consumo de tabaco y de alcohol son los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de carcinoma epidermoide. Una dieta rica en verduras y frutas se ha identificado como factor protector. La influencia de dichos factores en el desarrollo del adenocarcinoma está menos clara, (salvo para el caso del tabaco, donde sí hay evidencia de asociación). Lo que sí se acepta hoy en día es que la mayoría de adenocarcinomas, si no todos, se desarrollan a partir de áreas de esófago de Barrett (EB), un cambio metaplásico en el que el epitelio escamoso de la zona distal del esófago es reemplazado por epitelio especializado columnar intestinal. La aparición del EB está relacionada con la enfermedad por reflujo gastroesofágico⁽⁴⁾; se encuentra en aproximadamente el 5-10% de los pacientes en los que se practica endoscopia por síntomas de reflujo. Sin embargo, de los pacientes con adenocarcinoma de esófago sin diagnóstico previo de EB, sólo el 60% presentaba síntomas de reflujo crónico⁽⁵⁾. Otros factores de riesgo para el EB son el sexo masculino y la edad avanzada; la obesidad se considera un factor de riesgo para el adenocarcinoma, y cada vez hay mayor evidencia de la asociación entre el índice de masa corporal y el EB⁽⁶⁾. El cáncer se puede desarrollar en pacientes con EB a lo largo

de varios años, produciéndose crecientes anormalidades celulares: desde metaplasia no displásica a displasia de bajo grado (DBG), displasia de alto grado (DAG) y finalmente adenocarcinoma⁽⁵⁾. El riesgo de desarrollar adenocarcinoma en pacientes con EB es de aproximadamente 0,5% por año⁽⁷⁾. El principal factor predictivo conocido de progresión a cáncer en los pacientes con EB es la presencia de displasia; en los pacientes con displasia de alto grado se han descrito tasas de hasta 10% por año⁽⁸⁾.

Clasificación del cáncer de esófago

Para referirnos a los tumores de esófago utilizaremos principalmente los términos carcinoma esofágico precoz, cuando el tumor infiltra sólo la mucosa o mucosa y submucosa pero sin afectación de la muscular propia (T1 en la clasificación TNM) y carcinoma esofágico avanzado, cuando infiltra más allá de la submucosa, afectando al menos la muscular propia⁽¹⁶⁾. Ambos tipos, a su vez, puede acompañarse o no de ganglios linfáticos regionales o metástasis a distancia. Por otro lado, emplearemos como sinónimos los términos displasia de alto grado y carcinoma in situ⁽¹⁶⁾. En la Tabla 1 se presenta la clasificación TNM para el cáncer de esófago, a la que nos referiremos también en algunas ocasiones.

Tabla 1. Estadificación TNM de los carcinomas esofágicos (sexta edición, 2002)

| Estadio patológico | Tumor primario | Ganglios linfáticos regionales | Metástasis a distancia |
|--------------------|----------------|--------------------------------|------------------------|
| Estadio 0 | Tis | N0 | M0 |
| Estadio 1 | T1 | N0 | M0 |
| Estadio IIA | T2 T3 | N0 N0 | M0 M0 |
| Estadio IIB | T1 T2 | N1 N1 | M0 M0 |
| Estadio III | T3 T4 | Ni Múltiple N | M0 M0 |
| Estadio IVA | Múltiple T | Múltiple N | M1a |
| Estadio IVB | Múltiple T | Múltiple N | M1b |

Leyenda:

T: Tumor primario

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumor invade lámina propia o submucosa (se puede subdividir en T1m para tumor confinado a la mucosa y T1sm para tumor que invade la submucosa)

T2: Tumor invade muscular propia o subserosa

T3: Tumor invade serosa
(peritoneo visceral sin invasión de estructuras adyacentes)

T4: Tumor invade estructuras adyacentes

N: Ganglios linfáticos regionales

N0: Ausencia de metástasis ganglionares regionales

N1: Metástasis en ganglios linfáticos regionales

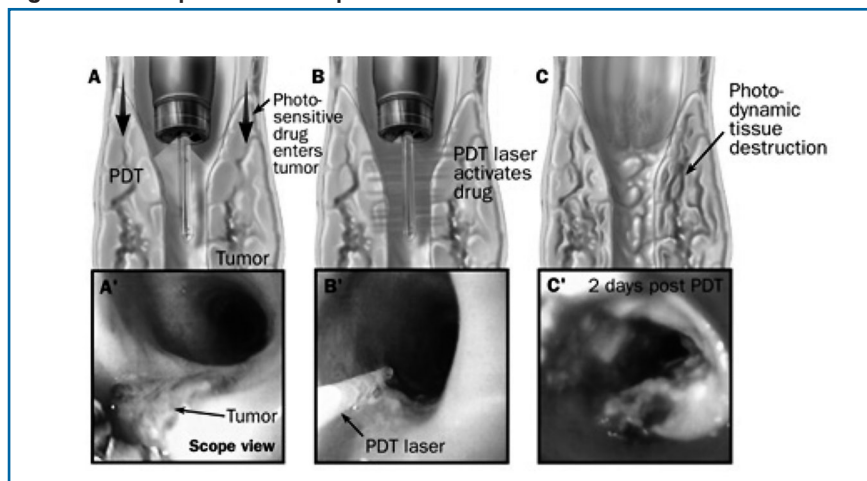
M: Metástasis a distancia

M0: Ausencia de metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia (se puede subdividir en M1a metástasis en ganglios linfáticos cervicales o celiacos y M1b otro tipo de metástasis).

Descripción de la tecnología

Figura 1. Descripción de la terapia fotodinámica



La terapia fotodinámica (TFD) es una modalidad terapéutica local basada en la fotooxidación de materiales biológicos inducida por un fotosensibilizante,

el cual se localiza selectivamente en determinadas células o tejidos tumorales, de forma que al ser iluminadas con una luz de adecuada longitud y en dosis suficiente, dichas células son destruidas. La TFD consta de dos etapas: la primera consiste en la administración al paciente de una droga sensible a la luz (llamada fotosensibilizador), que es absorbida selectivamente en mayores concentraciones por el tumor que por el tejido circundante; en la segunda etapa, el fotosensibilizador será activado mediante irradiación del tumor con luz láser de una determinada longitud de onda⁽⁹⁾.

Fotosensibilizadores

El **sodio porfimer**, (inicialmente desarrollado como hematoporfirina (Hp), posteriormente comercializado como un derivado de la hematoporfirina (HpD) y finalmente refinado a sodio porfimer), es el fotosensibilizador más ampliamente empleado y estudiado. Necesita luz de 630 nm de longitud de onda para ser activado. Las moléculas activadas de sodio porfimer reaccionan con el oxígeno y generan formas citotóxicas de oxígeno (principalmente O₂, en una reacción de fotooxidación tipo II), produciéndose múltiples cambios intracelulares que finalmente causan apoptosis, necrosis, isquemia, inflamación y respuestas inmunes. Asimismo, el sodio porfimer activado también puede causar destrucción vascular local^(10,11). Su administración es por vía intravenosa. Sus principales complicaciones son la fotosensibilidad cutánea, que puede presentarse hasta 3 meses después de la administración del sodio porfimer, y las estenosis esofágicas⁽⁵⁾.

En Europa fundamentalmente, se ha empleado con posterioridad otro fotosensibilizador, el ácido **5-aminolevulínico (5-ALA)**, una pro-droga de administración por vía oral que se acumula en los tejidos epiteliales, donde se transforma en protoporfirina IX, sustancia fotoactiva que sirve como fotosensibilizador. Comparado con mucosa no displásica, se producen niveles mayores de protoporfirina IX en los tejidos displásicos. Además, la protoporfirina IX se acumula preferentemente en la mucosa, y en mucha menor medida en la submucosa y en las capas musculares⁽⁷⁾. Esta fotosensibilización selectiva de la mucosa hace que el daño de la capa muscular subyacente sea menor, y por consiguiente es también menor el riesgo de estenosis⁽¹²⁾. Otra ventaja es el rápido aclaramiento del 5-ALA, por lo que la fotosensibilidad cutánea se mantiene sólo durante un período máximo de 48 horas tras la ingesta^(5,13).

Otro fotosensibilizador de especial interés para los gastroenterólogos es el **meta-tetrahidroxi-fenil clorin (mTHPC)**, que requiere dosis de luz más pequeñas y con el que la fotosensibilidad cutánea dura de 2 a 3 semanas.

Es un potente fotosensibilizador cuyo uso se asocia a frecuentes estenosis y necrosis de tejidos⁽¹²⁾.

Fuentes de luz

Los **láseres** son las fuentes de luz más frecuentemente empleadas para la TFD. Existen diferentes tipos de láseres: de gas, sólidos o líquidos. Los más empleados son el láser de argón (de gas), el láser Nd:YAG (sólido, utiliza un cilindro de cristal que contiene neodimio de granate de itrio y aluminio (YAG) y cierta cantidad de aluminio es reemplazada por neodimio (Nd)), el láser diodo (sólido, semiconductor) y el láser de argón combinado con colorante (combinación de gas y líquido).

Indicaciones de la terapia fotodinámica

La agencia estadounidense Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso del sodio porfimer (Photofrin®), para su utilización en TFD, para las siguientes indicaciones:

- Paliación de pacientes con cáncer esofágico totalmente obstructivo, o pacientes con cáncer esofágico parcialmente obstructivo que, en opinión del médico, no pueden ser tratados satisfactoriamente con láser Nd:YAG.
- Reducción de la obstrucción y paliación de síntomas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) endobronquial parcial o totalmente obstructivo.
- Tratamiento de CPCNP endobronquial microinvasivo en pacientes en los que no está indicada la cirugía ni la radioterapia.
- Ablación de displasia de alto grado en pacientes con EB a los que no se practica esofagectomía.

En Europa, la European Medicines Agency (EMA) ha aprobado el uso del sodio porfimer (PhotoBarr®), para su utilización en TFD, para la ablación de displasia de alto grado en pacientes con EB.

Otros tratamientos existentes

Para el tratamiento del cáncer esofágico obstructivo existen diversas modalidades terapéuticas, además de la TFD: medidas mecánicas como colocación de stents o cirugía; terapias antineoplásicas como radiación

externa, braquiterapia, quimioterapia, quimioradioterapia, Nd:YAG láser o ablación usando inyecciones de alcohol o agentes quimioterápicos^(11,14). Todas ellas tratan de aliviar los síntomas, particularmente la disfagia, y mejorar la calidad de vida.

En cuanto al tratamiento de la displasia de alto grado en pacientes con EB, la esofagectomía es la opción más radical, e implica la eliminación del riesgo de progresión a cáncer al extirpar todo el esófago. Sin embargo es una cirugía mayor con potencial morbilidad y mortalidad asociadas. Las técnicas endoscópicas son opciones de tratamiento menos invasivas, que incluyen métodos térmicos como fotocoagulación con argón plasma, electrocauterio multipolar, láser y crioterapia, métodos mecánicos como resección endoscópica de la mucosa o métodos químicos como la terapia fotodinámica⁽¹⁵⁾.

Objetivos

- Evaluar la eficacia/efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica en el tratamiento del cáncer de esófago.
- Evaluar la eficacia/efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica en el tratamiento del esófago de Barrett.
- Evaluar el coste-efectividad de la terapia fotodinámica en el tratamiento del cáncer de esófago.
- Evaluar el coste-efectividad de la terapia fotodinámica en el tratamiento del esófago de Barrett.

Metodología

Diseño

Revisión sistemática

Búsqueda bibliográfica

Búsqueda de revisiones sistemáticas en las bases de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas y DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects).

Búsqueda de informes de evaluación en la base de datos HTA (Health Technology Assessment).

Búsqueda de evaluaciones económicas en la base de datos NHS Economic Evaluation Database.

Búsqueda de estudios primarios y de evaluaciones económicas en las bases de datos electrónicas Medline, Embase, CINHALL y Cochrane Central Register of Controlled Trials.

No se aplicaron límites a la búsqueda. Las búsquedas se extendieron desde el año de inicio de las bases de datos hasta mayo del 2008.

Estrategia de búsqueda

Se emplearon los siguientes términos MeSH / palabras clave:

- Medline y Cochrane: Photochemotherapy AND (Esophageal Neoplasms or Barrett Esophagus)
- Embase: (photochemotherapy OR photodynamic therapy) AND (exp Esophagus Cancer OR Barrett Esophagus)
- CINHALL: Photodynamic Therapy AND (Esophageal Neoplasms or Barrett Esophagus)

Selección de estudios primarios

Criterios de inclusión: Artículos originales sobre estudios llevados a cabo en seres humanos, en los que se emplee la TFD para el tratamiento de EB o cáncer de esófago, y que incluyan alguna de las variables de resultado siguientes:

1. Variables de efectividad:
 - Respuesta tumoral (erradicación o disminución del tamaño tumoral, disminución del grado histológico de la lesión, disminución de la obstrucción de la luz esofágica)
 - Recurrencias
 - Mejora de los síntomas (disfagia, sangrado, dolor faríngeo, pérdida de peso)
 - Supervivencia (global y libre de enfermedad)
2. Variables de seguridad:
 - Efectos adversos de la TFD
 - Mortalidad relacionada con la TFD
3. Variables de coste-efectividad:
 - Costes
 - Variables de efectividad
 - Coste / Efectividad y ratio coste-efectividad incremental (ICER)

En el caso de los artículos referidos al tratamiento del EB, se seleccionaron únicamente los estudios con grupo control. En el caso de los artículos referidos al tratamiento del cáncer de esófago, y debido al reducido número de estudios con grupo control, se seleccionaron también las series de casos.

Criterios de exclusión:

- Estudios en los que se incluyen pacientes que presentan diferentes patologías (por ejemplo, cáncer de esófago y otros tipos de tumores) y no se analizan los resultados por separado.
- Estudios en los que la TFD se combina con otros tratamientos y no se presentan los resultados desagregados.
- Series de casos en las que se incluyen menos de 10 pacientes con cáncer de esófago.

- Estudios que sólo presenten resultados intermedios y no resultados finales (por ejemplo, efectos de la TFD a nivel genético).
- Estudios de un fármaco o tecnología adicional o nueva en el contexto de la TFD (por ejemplo, estudio del oxígeno hiperbárico como potenciador de la efectividad de la TFD o estudio de un nuevo balón aplicador de luz para la TFD).
- Estudios de factores predictores de respuesta a la TFD (por ejemplo, estudio de la asociación entre la expresión de determinados factores inducibles por hipoxia y la respuesta a la TFD).
- Estudios en chino, japonés o alemán, por no disponer de traducción.
- En el caso de estudios realizados por un mismo grupo de investigación, se incluyó únicamente el último estudio publicado y/o el que contara con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento.

Valoración de la calidad de los estudios

Para valorar la calidad de los estudios incluidos en la revisión se han empleado las Guías para usuarios de la literatura médica publicadas en JAMA, del Grupo para la Medicina basada en la Evidencia^(17,18)

Resultados

Revisiones sistemáticas

Se encontraron únicamente dos protocolos de Revisiones Sistemáticas de la Colaboración Cochrane, uno sobre el tratamiento del EB⁽¹⁵⁾ y otro sobre el tratamiento de la disfagia en el cáncer de esófago⁽¹⁴⁾. Son dos revisiones que se encuentran en fase de elaboración y de las que aún no se tienen resultados.

Informes de evaluación

Se encontraron nueve informes de evaluación, de los cuales no se pudieron valorar cuatro⁽¹⁹⁻²²⁾ (uno se excluyó por estar escrito en alemán y a otros tres no se tuvo acceso).

Los cinco informes restantes se valoran a continuación:

- Tres guías elaboradas por el National Institute for Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido y publicadas entre 2004 y 2007. Todas ellas están basadas en una revisión rápida de la literatura y en la opinión de expertos. La metodología empleada en la revisión es adecuada, pero los autores especifican que estas guías no deben ser consideradas como valoraciones definitivas de la tecnología. Las conclusiones que recogen son las siguientes:
 - Guía sobre la TFD para la displasia de alto grado en el esófago de Barrett⁽²³⁾: la evidencia encontrada sobre la seguridad de la TFD para la DAG en el EB apoya su uso. Dicho tratamiento se muestra eficaz para disminuir el grado histológico de la displasia en el EB, cuando se emplea para el tratamiento de la DAG. Sin embargo, su eficacia para prevenir la progresión del EB a cáncer invasivo no está clara.
 - Guía sobre la TFD para el cáncer esofágico precoz⁽²⁴⁾: la evidencia encontrada sobre la seguridad de la TFD para el cáncer esofágico precoz es adecuada. Dicho tratamiento se muestra eficaz para reducir el tumor en pacientes seleccionados con tumores precoces de pequeño tamaño. Sin embargo, la evidencia disponible es de baja calidad y se refiere únicamente a resultados a corto plazo; por consiguiente no es adecuado

apoyar el uso de esta técnica sin procedimientos especiales para el consentimiento, auditoría y gobernanza clínica.

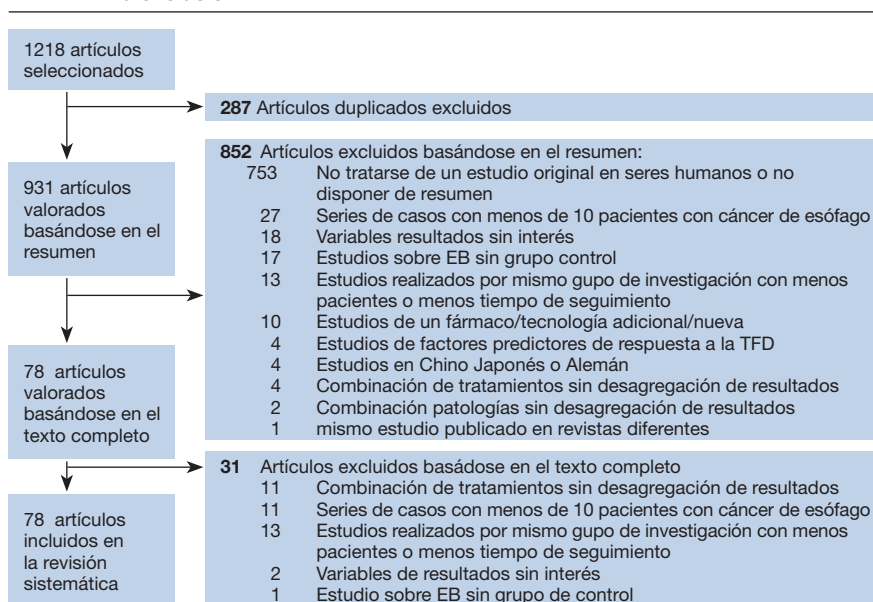
- o Guía sobre la TFD paliativa para el cáncer esofágico avanzado⁽²⁵⁾: la evidencia existente sobre la seguridad y la eficacia de la TFD para el cáncer esofágico avanzado es de baja calidad pero parece adecuado apoyar el uso de esta terapia para aliviar los síntomas en pacientes con pronóstico pobre. Los profesionales que deseen emplear esta técnica deben asegurarse de que existen los procedimientos habituales para el consentimiento, auditoría y gobernanza clínica.
- Un informe, en el que se evalúa la TFD con Sodio Porfimer como fotosensibilizador, elaborado por el Institute for Clinical Systems Improvement de Estados Unidos y publicado en el año 1997⁽²⁶⁾, con una actualización en el año 2002. No explicita la metodología empleada en la búsqueda bibliográfica (bases de datos consultadas, límites a la búsqueda) ni en la selección de artículos (criterios de inclusión y exclusión), por lo que no podemos excluir la posibilidad de que existan otros artículos relevantes que no hayan sido incluidos. En sus conclusiones, referidas a la TFD para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, traqueobronquial y esofágico y del EB, considera que la TFD es globalmente más rápida, menos cara y asociada a menor morbilidad que la resección quirúrgica para la paliación y que la radiación para la enfermedad precoz o la paliación. Recomienda considerar también otras nuevas terapias como el stent y emplear la TFD en pacientes con problemas médicos graves que les hagan no candidatos a la cirugía. Concluye también que la TFD ha mostrado ser eficaz frente al cáncer esofágico precoz, con tasas de respuesta completa variando entre 40% y 80%, aunque con una tasa de recurrencia local tras respuesta completa de aproximadamente 30%. En el tratamiento del EB se ha observado reducción de la enfermedad en el 100% de los casos y en el tratamiento del cáncer esofágico avanzado se ha logrado una reducción en la disfagia.
- Un informe, referido también exclusivamente a la TFD empleando Sodio Porfimer como fotosensibilizador, elaborado por la Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé de Canadá y publicado en 2004⁽²⁷⁾. Dicho informe está basado a su vez en dos informes de evaluación previos: uno del Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques de Francia (1999) y otro del Institute for Clinical Systems Improvement de Estados Unidos (1997, descrito previamente). Para actualizar la información contenida en dichos informes se realiza una revisión sistemática de la literatura publicada entre 1997 y diciembre de

2003, pero únicamente se consulta la base de datos MEDLINE, por lo que se ha considerado que existe la posibilidad de que se hayan pasado por alto estudios relevantes. Este informe recomienda: el uso de la TFD para el cáncer esofágico superficial únicamente con fines de investigación clínica, sin autorizarse para cobertura pública; considerar la TFD como una posible opción de tratamiento paliativo del cáncer esofágico avanzado cuando los tratamientos establecidos estén contraindicados y llevar a cabo más investigación al respecto; para el tratamiento del EB, la TFD debe ser valorada de forma completa antes de su introducción en la práctica habitual.

Estudios primarios

Se identificaron inicialmente 1.218 estudios potencialmente relevantes referidos a la TFD para el tratamiento del EB o del cáncer de esófago. Tras eliminar 287 artículos duplicados, 931 fueron revisados basándose en el resumen. De ellos, 852 fueron excluidos por los motivos presentados en la figura 2. Posteriormente se localizaron los textos completos de los 78 artículos restantes para su revisión detallada. De esos 78 artículos se excluyeron 31, quedando 47 artículos que finalmente se incluyeron en la revisión sistemática.

Figura 2. Diagrama de artículos incluidos y excluidos, especificando las causas de la exclusión



Esófago de Barrett

Se seleccionaron siete **ensayos clínicos controlados y aleatorizados** sobre TFD para el tratamiento del EB (ver anexo I, tabla 1)⁽²⁸⁻³⁵⁾. El tamaño muestral de dichos estudios es en general bastante reducido (salvo en el estudio de Overholt et al. 2005⁽²⁸⁾, que cuenta con 208 pacientes), únicamente uno de ellos es doble ciego, las poblaciones de pacientes con EB no son homogéneas (DBG, DAG ó sin displasia, segmento corto de EB (<3cm), segmento largo (\geq 3cm)) y las variables resultado son diferentes (ablación de la displasia, ablación del EB, duración de la ablación, progresión a cáncer, etc). El tiempo de seguimiento varía entre 1 mes y 5 años y se emplean diferentes fotosensibilizadores (Tabla 2).

Dos estudios comparan la TFD acompañada de tratamiento con omeprazol con el tratamiento con omeprazol de forma aislada en pacientes con EB con DAG^(28,30). En uno de los artículos⁽²⁹⁾ se expresa como comparación de TFD con placebo, siendo el tratamiento concomitante en ambos grupos el omeprazol; esta expresión también es adecuada puesto que en la práctica clínica habitual la TFD va acompañada de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones durante todo el seguimiento. En el estudio de Overholt et al. 2005⁽²⁸⁾, en el 77% de los pacientes tratados con TFD (sodio porfimer) se logró en algún momento del seguimiento la ablación completa de la DAG, frente al 39% en el grupo control (diferencia estadísticamente significativa). La progresión a cáncer fue significativamente menor en los pacientes tratados con TFD (13%) que en los tratados sólo con omeprazol (29%) y se encontró una diferencia significativa a favor del grupo de intervención en la supervivencia libre de cáncer. Sin embargo, al analizar las pérdidas durante el seguimiento se observa que el 41% de los pacientes del grupo de intervención y el 62% de los pacientes del grupo control no completaron los 24 meses de seguimiento. Los autores refieren que los motivos principales de abandono fueron la progresión de la DAG y la necesidad de otro tratamiento. Los resultados a largo plazo (5 años de seguimiento) presentados en otro artículo⁽³⁰⁾ son muy similares a los presentados tras 2 años de seguimiento, pero con la importante limitación del elevado porcentaje de pérdidas. El único ensayo clínico doble ciego encontrado⁽²⁹⁾, emplea el fotosensibilizador 5-ALA. Los resultados son también favorables al grupo tratado con TFD, en el que ningún paciente presentó evidencia histológica de displasia tras dos años de seguimiento frente al 66,6% de pacientes con evidencia de displasia en el grupo tratado sólo con omeprazol (diferencia estadísticamente significativa). El porcentaje de pacientes en los que se redujo el área de EB fue significativamente mayor en el grupo de intervención.

Tabla 2. Características de los ensayos clínicos que comparan TFD + omeprazol con omeprazol para el tratamiento del EB

| Estudio | Resultados principales | Calidad |
|---|---|---|
| Overholt et al. 2005 y Overholt et al. 2007 (28,30) | <ul style="list-style-type: none"> • Ablación completa de la DAG confirmada histológicamente: TFD+omeprazol 77% vs omeprazol 39% (ES) • Mediana de la duración de la ablación: TFD+omeprazol 44,8 meses vs omeprazol 3,2 meses • Progresión a cáncer: TFD+omeprazol 15% vs omeprazol 29% (ES) • Mayor supervivencia libre de cáncer en el grupo TFD+omeprazol (ES) • Efectos adversos: TFD+omeprazol 94% vs omeprazol 13% • Efectos adversos mayores: TFD+omeprazol 12% vs omeprazol 1% | <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico controlado y aleatorizado, aunque no se explica cómo se realizó la aleatorización. • Enmascaramiento parcial (sólo por parte de los patólogos). • Tamaño muestral: 208 • Muy elevado porcentaje de pérdidas: en la primera fase (2 años de seguimiento), 41% en el grupo TFD+omeprazol y 62% en el grupo omeprazol. La segunda fase (3 años más de seguimiento), sólo fue iniciada por 48 pacientes en el grupo TFD+omeprazol y 13 en el grupo omeprazol, de los cuales 15% y 23% fueron perdidos. Las razones principales de pérdida fueron la progresión de la DAG o progresión del cáncer. |
| Ackroyd et al. 2000 (29) | <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia macroscópica de reducción del EB: TFD+omeprazol 89% vs omeprazol 11% (ES) • Mediana del área de reducción de EB: TFD+omeprazol 30% vs omeprazol 0% (ES) • Evidencia histológica de displasia: TFD+omeprazol 0% vs omeprazol 66,6% (ES) • Sólo menciona efectos adversos leves en el grupo de TFD+omeprazol | <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico controlado y aleatorizado, doble ciego • Tamaño muestral: 36 • 2 años de seguimiento • No resultados de progresión a cáncer ni supervivencia |

ES: Estadísticamente significativo

Cinco ensayos clínicos **comparan la TFD con la coagulación con argón plasma (CAP)**⁽³¹⁻³⁵⁾ (Tabla 3). Dos de ellos, realizados por el mismo grupo de investigación, estudian los efectos de la TFD (5-ALA) a nivel genético y del ciclo celular, resultados que no son objeto de nuestra revisión sistemática^(31,32). De dichos estudios sólo se han podido extraer variables resultado secundarias y que se refieren a efectividad a corto plazo, pues al mes del tratamiento los pacientes con zonas de EB residual eran tratados con CAP. Estos resultados varían desde 0% de eliminación del EB tanto en el grupo tratado con TFD como en el tratado con CAP⁽³¹⁾, hasta una diferencia favorable a la CAP, con el 50% de los pacientes con eliminación

del EB frente al 22% en el grupo de TFD⁽³²⁾. En los tres ensayos restantes, las poblaciones de estudio y las variables resultado son heterogéneas. El estudio de Ragnath et al.⁽³³⁾ cuenta sólo con 26 pacientes con EB con displasia. A los 12 meses, el 77% de los pacientes tratados con TFD (sodio porfimer) obtuvo la erradicación de la displasia frente al 67% de los tratados con CAP (diferencia estadísticamente significativa). En el estudio de Hage et al. del año 2004⁽³⁴⁾ sólo se valoraron los resultados obtenidos a las 6 semanas, pues posteriormente los pacientes con zonas de EB residual eran tratados con CAP. Compara dos protocolos de uso de TFD (5-ALA, una sola dosis de luz o dos dosis fraccionadas) con CAP, obteniendo mejores resultados con CAP (36% de ablación completa del EB en el grupo de CAP frente a 8% y 33% en los grupos de TFD, una y dos dosis de luz respectivamente), aunque los resultados no alcanzan la significación estadística. Por último, en el ensayo clínico realizado por Kelty et al.⁽³⁵⁾ se obtuvo también un porcentaje superior de pacientes con ablación completa del EB con CAP (97% frente a 50% con 5-ALA, diferencia estadísticamente significativa) con una mediana de tiempo de seguimiento de 12 meses.

Tabla 3. Características de los ensayos clínicos que comparan TFD con CAP para el tratamiento del EB (Cont.)

| Estudio | Resultados principales | Calidad |
|-----------------------|--|---|
| Hage et al. 2006 (31) | <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de EB confirmada histológicamente: TFD 0% vs CAP 0% | <ul style="list-style-type: none"> Ensayo clínico controlado y aleatorizado, aunque no se explica cómo se realizó la aleatorización ni se menciona la existencia de enmascaramiento Tamaño muestral pequeño (n=21) Sólo se recogen los resultados al mes del tratamiento, pues posteriormente los pacientes con zonas de EB residual fueron tratados con CAP |
| Hage et al. 2005 (32) | <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de EB confirmada histológicamente: TFD 22% vs CAP 50% | <ul style="list-style-type: none"> Ensayo clínico controlado y aleatorizado, aunque no se explica cómo se realizó la aleatorización ni se menciona la existencia de enmascaramiento Tamaño muestral: 29 No análisis por intención de tratar Sólo se recogen los resultados al mes del tratamiento, pues posteriormente los pacientes con zonas de EB residual fueron tratados con CAP |

| Estudio | Resultados principales | Calidad |
|---------------------------|--|--|
| Ragunath et al. 2005 (33) | <ul style="list-style-type: none"> • Longitud media de EB erradicado: TFD 60% (3cm) vs CAP 56% (2,5cm) (NES) • Erradicación de la displasia confirmada histológicamente: TFD 77% vs CAP 67% (ES) • Efectos adversos severos: TFD 31% vs CAP 23% | <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico controlado y aleatorizado • No se menciona la existencia de enmascaramiento • Tamaño muestral: 26 • 1 año de seguimiento • No análisis por intención de tratar |
| Hage et al. 2004 (34) | <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia macroscópica de reducción del EB: TFD 96% vs CAP 100% • Mediana del área de reducción de EB: TFD100 51% vs TFD20+100 86% vs CAP 93% • Ablación completa del EB confirmada histológicamente: TFD100 8% vs TFD20+100 33% vs CAP 36% (NES) • Mayor frecuencia de efectos adversos en el grupo TFD, algunos severos (1 muerte súbita tres días después de la TFD) | <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico controlado y aleatorizado, aunque no se explica cómo se realizó la aleatorización ni se menciona la existencia de enmascaramiento • Tamaño muestral: 40 • No análisis por intención de tratar • Sólo se recogen los resultados a las 6 semanas del tratamiento, pues posteriormente los pacientes con zonas de EB residual fueron tratados con CAP |
| Kelty et al. 2004 (35) | <ul style="list-style-type: none"> • Ablación completa del EB confirmada histológicamente: TFD 50% vs CAP 97% (ES) • Efectos adversos en general leves (salvo 1 estenosis en el grupo de CAP) y frecuentes en ambos grupos | <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico controlado y aleatorizado • No se menciona la existencia de enmascaramiento • Tamaño muestral: 72 • No análisis por intención de tratar • Tiempos de seguimiento desiguales entre pacientes (mediana 1 año) |

ES: Estadísticamente significativo; NES: No estadísticamente significativo.

Por otro lado, se seleccionó un estudio controlado no aleatorizado sobre TFD para el tratamiento del EB con DAG (ver Anexo I, tabla 2)⁽³⁶⁾. En este estudio de cohortes retrospectivo se incluyeron pacientes tratados con TFD, cirugía, resección endoscópica de mucosa (REM) o a los que simplemente se les realizó un seguimiento. Sin embargo, las variables resultado recogidas son tan heterogéneas que no es posible realizar una comparación entre los distintos grupos (Tabla 4).

Tabla 4. Características de los estudios controlados no aleatorizados sobre TFD para el tratamiento del EB

| Estudio | Resultados principales | Calidad |
|-----------------------|---|--|
| Reed et al. 2005 (36) | <ul style="list-style-type: none"> • Grupo tratamiento endoscópico: DAG recurrente o AC invasivo: TFD 12% vs REM 0,4% (tiempo medio hasta el fracaso 13,5 meses) • Grupo cirugía: supervivencia global y específica de enfermedad a los 5 años: 83% y 94% respectivamente • Grupo observación: progresión a AC invasivo: 37% | <ul style="list-style-type: none"> • Estudio de cohortes retrospectivo • Tamaño muestral: 115 • Mediana de seguimiento en grupo cirugía: 56 meses. En los demás grupos no hay datos claros • Grupo observación 32% de pérdidas |

Respecto a la seguridad de la TFD, la frecuencia de efectos adversos recogido en los distintos estudios es elevada, llegando a alcanzar el 94%⁽²⁸⁾. En el caso del sodio porfimer, los efectos adversos más frecuentes fueron las reacciones cutáneas por fotosensibilidad y las estenosis esofágicas, mientras que con el empleo de 5-ALA se produjo más frecuentemente dolor torácico durante el tratamiento y odinofagia. En los ensayos clínicos, la frecuencia de efectos adversos con TFD fue superior a la encontrada con el tratamiento con omeprazol o CAP.

Cáncer de esófago precoz

Se encontraron dos **estudios controlados no aleatorizados** (ver anexo II, tabla 1)⁽³⁷⁻³⁸⁾. En uno de ellos⁽³⁷⁾ se compara la efectividad y la seguridad de la TFD con sodio porfimer empleando diferentes dosis de luz. En este estudio se incluyeron pacientes con DAG y con cáncer precoz. La incidencia global de estenosis esofágica no disminuyó al reducir la dosis de luz, pero sí la incidencia de estenosis severa (aquellas que requirieron más de 6 dilataciones). Sin embargo, esto ocurrió a expensas de una reducción en la efectividad en la ablación del EB y de la DAG o cáncer precoz. En ningún caso estas diferencias fueron estadísticamente significativas. En el estudio de May et al.⁽³⁸⁾ los pacientes presentaban EB con DAG o adenocarcinoma precoz. Al comparar cuatro protocolos de tratamiento (**TFD sola**, **TFD junto con REM**, **REM sola** y **CAP**) los resultados más favorables se obtuvieron para la TFD y la CAP, ambos con 100% de remisión local completa del tejido neoplásico, aunque durante el seguimiento aproximadamente un tercio de los pacientes de cada grupo presentaron recurrencia o lesiones metacrónicas.

Se encontraron más efectos adversos con TFD que con CAP, pero menos que con REM. Hay grandes diferencias en los tamaños muestrales de los distintos grupos de tratamiento (70 pacientes tratados con REM frente a 3 pacientes tratados con CAP) y no se realizan pruebas estadísticas de comparación entre grupos, pues el objetivo del estudio es proporcionar datos de efectividad del conjunto de tratamientos endoscópicos (Tabla 5).

Tabla 5. Características de los estudios controlados no aleatorizados sobre TFD para el tratamiento del cáncer precoz

| Estudio | Resultados principales | Calidad |
|-----------------------------|--|---|
| Panjehpour et al. 2005 (37) | <ul style="list-style-type: none"> • Ablación completa del EB a los 3 meses: dosis 85 J/cm 68,4%, dosis 95 J/cm 70,6%, dosis 105 J/cm 66,7%, dosis 115 J/cm 83% (NES) • Ablación completa de la DAG/T1 a los 3 meses: dosis 85 J/cm 21,0%, dosis 95 J/cm 35,3%, dosis 105 J/cm 33,3%, dosis 115 J/cm 40,7% (NES) • Incidencia global de estenosis: dosis 85 J/cm 26,3%, dosis 95 J/cm 29,4%, dosis 105 J/cm 16,7%, dosis 115 J/cm 22,0% (NES) • Estenosis leve: dosis 85 J/cm 21,0%, dosis 95 J/cm 23,5%, dosis 105 J/cm 11,1%, dosis 115 J/cm 6,7% (NES) • Estenosis severa: dosis 85 J/cm 5,3%, dosis 95 J/cm 5,9%, dosis 105 J/cm 5,6%, dosis 115 J/cm 15,3% (NES) | <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo controlado no aleatorizado • No enmascaramiento • Tamaño muestral: 113 • Incluye pacientes con DAG • Tiempo de seguimiento: 3 meses |
| May et al. 2002(38) | <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de tejido neoplásico confirmado histológicamente: REM 98,8%, TFD 100%, REM+TFD 89%, CAP 100% • Recurrencia o lesiones metacrónicas tras respuesta completa: REM 30%, TFD 30%, REM+TFD 38%, CAP 33% • Efectos adversos: REM 10%, TFD 3%, REM+TFD 0,3%, CAP 0% (2 quemaduras tras TFD, 3 estenosis tras REM) | <ul style="list-style-type: none"> • Estudio de cohortes retrospectivo • Tamaño muestral: 115 (grupo CAP sólo 3 pacientes) • Incluye también pacientes con AC precoz • Tiempos de seguimiento desiguales entre pacientes, con una media de 34 meses • No análisis por intención de tratar • No aporta datos de significación estadística, pues el objetivo del estudio no es comparar los distintos tipos de tratamiento endoscópico. |

NES: No estadísticamente significativo.

Se seleccionaron 20 **series de casos** sobre la TFD para el tratamiento del cáncer esofágico precoz (ver anexo II, tabla 2)⁽³⁹⁻⁵⁸⁾. En el 85% de los estudios seleccionados se incluían pacientes no sólo con cáncer esofágico precoz sino también con EB con displasia o con cáncer avanzado. En esta circunstancia, siempre que fue posible desagregar los resultados, se presentaron únicamente los referentes a los pacientes con cáncer esofágico, diferenciando entre carcinoma precoz y avanzado. Los dos principales tipos histológicos de cáncer esofágico estuvieron presentes en los estudios seleccionados: seis estudios (30%) incluían pacientes con carcinoma epidermoide, cuatro (20%) con adenocarcinoma y cinco (25%) incluían pacientes con ambos tipos histológicos (en el resto no se especificaba el tipo histológico). El fotosensibilizador más frecuentemente empleado fue el sodio porfimer, presente en el 60% de los estudios. Los tiempos de seguimiento varían entre estudios y dentro de un mismo estudio entre pacientes, siendo en general tiempos relativamente cortos, con una mediana máxima de 32 meses⁽³⁹⁾. Por otro lado, los tamaños muestrales son también relativamente pequeños; el de Sibille et al.⁽⁴⁰⁾ es el estudio que ofrece datos de efectividad con mayor número de pacientes con cáncer de esófago (61 con cáncer precoz y 27 con cáncer avanzado).

Los datos de efectividad del **sodio porfimer** (o en ocasiones **Hp** ó **HpD**) presentan gran variabilidad⁽³⁹⁻⁵³⁾ (Tabla 6), oscilando entre el 40% de respuesta completa en el estudio de Calzavara et al.⁽⁴¹⁾, que incluía también pacientes que presentaban únicamente DAG, hasta el 97% del estudio de Hayata et al.⁽⁴²⁾. En las series de casos que presentan datos de recurrencia tumoral tras respuesta completa, los porcentajes varían entre el 3%⁽⁴²⁾ y el 61%⁽⁵³⁾. Estos datos son difíciles de interpretar, puesto que los tiempos de seguimiento son desiguales y el número de sesiones de TFD no es homogéneo (en algunas series de casos los pacientes sólo recibían una sesión de TFD, mientras que en otras recibían hasta cuatro sesiones). Los datos de supervivencia son muy escasos; tan sólo tres estudios presentan datos de supervivencia a los 5 años, que en un caso⁽⁴²⁾ fue del 28% y en otros dos^(44, 40) fue cercana al 70%. En cuanto a la seguridad de la TFD con sodio porfimer, los principales efectos adversos son las estenosis esofágicas y las reacciones cutáneas por fotosensibilidad. La incidencia de estenosis varía en las distintas series entre el 6,5%⁽⁴⁵⁾ y el 25%⁽⁴⁶⁾ (el estudio de Yachimski et al.⁽⁴⁷⁾, que cuenta con el mayor número de pacientes, recoge una incidencia de estenosis esofágica de 23%). Las reacciones cutáneas son de gravedad variable, desde eritema hasta quemaduras de segundo grado. La frecuencia de las mismas oscila entre el 5%⁽⁴⁴⁾ y el 17,6%⁽⁴⁸⁾. El dolor torácico y la fiebre tras el procedimiento también aparecen frecuentemente, mientras que otros efectos adversos más severos tales como fístula traqueoesofágica, derrame pericárdico o mediastinitis se encuentran sólo en algunas series

y en porcentajes no superiores al 8%. En dos series se registró un caso de perforación esofágica^(46, 48), que en una de las series ocasionó la muerte del paciente. En la serie de Hochain et al.⁽⁵²⁾ se registraron 2 muertes directamente imputables a la TFD en pacientes que habían recibido radioterapia previa por el cáncer esofágico.

Tabla 6. Características de los estudios que emplean Hp, HpD o Sodio Porfimer para el tratamiento del cáncer esofágico precoz (Cont.)

| Estudio | Resultados principales | | | | Calidad |
|----------------------------|---|---|---|--|--|
| | Ablación completa del tumor | Recurrencia tras respuesta completa | Supervivencia | Efectos adversos | |
| Yachimski et al. 2008 (47) | SD | SD | SD | Estenosis esofágica: 23% | Serie de casos longitudinal. 116 pacientes. Incluye pacientes con DAG. No datos de tiempo de seguimiento. |
| Craig et al. 2007 (53) | 64% | 61% | En pacientes con respuesta completa sin recurrencias: 1166 días | Mayoría de los pacientes diconfort torácico, derrame pleural 4%, estenosis esofágica en pacientes con respuesta completa 44% | Serie de casos longitudinal. 28 pacientes. Incluye pacientes con DAG y con cáncer avanzado. Tiempo de seguimiento medio: 30 meses. |
| Foroulis et al. 2006 (45) | 81% grupo DAG/ cáncer precoz, 33% grupo cáncer precoz/ avanzado | Recurrencia de la DAG o progresión a AC: 18% grupo DAG/cáncer precoz, 50% grupo cáncer precoz/ avanzado | SD | Esofagitis 16%, fotosensibilidad cutánea leve 13%, estenosis 7%, dolor epigástrico 3% | Serie de casos longitudinal. 31 pacientes. Incluye pacientes con DAG y con cáncer avanzado. No análisis por intención de tratar. Mediana de tiempo de seguimiento: 14 meses. |

| Estudio | Resultados principales | | | | Calidad |
|---------------------------|---|--|---------------------------------------|--|---|
| | Ablación completa del tumor | Recurrencia tras respuesta completa | Supervivencia | Efectos adversos | |
| Yano et al. 2005 (43) | 62% | 25% | Supervivencia global al año: 68% | Dolor torácico 54%, fiebre elevada 31%, estenosis 23%, mediastinitis 8%, fistula traqueo-esofágica 8%, fotosensibilidad cutánea 8%, derrame pericárdico 8% | Serie de casos longitudinal. 13 pacientes. Incluye pacientes con cáncer avanzado. Tiempo de seguimiento medio: 12 meses. |
| Maunoury et al. 2005 (46) | 75% | Recurrencia 18%. Lesión metacrónica: 11% | SD | Dolor torácico y fiebre, estenosis 25%, perforación esofágica y muerte: 4% | Serie de casos longitudinal. 24 pacientes. Incluye 4 pacientes con cáncer avanzado. Tiempo de seguimiento medio: 21 meses. |
| Wolfsen et al. 2004 (48) | 76% | SD | SD | Estenosis 20%, fotosensibilidad cutánea severa 18%, complicaciones cardíacas 2%, perforación esofágica 1% (Se incluyen también 69 pacientes con DAG) | Serie de casos longitudinal. 33 pacientes con cáncer esofágico precoz. Mediana de tiempo de seguimiento: 19 meses. Sólo se recogen los resultados a las 4-6 semanas del tratamiento, pues posteriormente las lesiones residuales fueron tratadas con CAP. |
| Moghissi et al. 2003 (44) | Tras una sesión de TFD: 94%, tras dos sesiones 6% | SD | Media: 60,5 meses. A los 5 años: 71%. | Fotosensibilidad cutánea leve-moderada 5%, dolor torácico 10%, estenosis 8% (Se incluyen también 84 pacientes con cáncer avanzado) | Serie de casos longitudinal. 18 pacientes con DAG o cáncer precoz. No datos del tiempo de seguimiento. |

| Estudio | Resultados principales | | | | Calidad |
|-------------------------|--|---|--|--|--|
| | Ablación completa del tumor | Recurrencia tras respuesta completa | Supervivencia | Efectos adversos | |
| Corti et al. 2000 (39) | 43% (pacientes con cáncer precoz) 37% (se incluyen también pacientes con DAG, cáncer avanzado y recurrente) | 48% (Se incluyen también pacientes con DAG, cáncer avanzado y recurrente) | No se puede valorar por tratamiento posterior con RT | Fotosensibilidad cutánea leve 8%. Estenosis 7%, fistula traqueobronquial 3% (en pacientes tratados también con RT) | Serie de datos longitudinal. 30 pacientes con cáncer precoz. (18 con DAG, 7 con cáncer avanzado y 7 con cáncer recurrente). Mediana de tiempo de seguimiento 32 meses. Pacientes con respuesta incompleta recibían posteriormente RT; sólo se recoge la efectividad de la TFD. |
| Radu et al. 1999 (49) | Ablación completa sin recurrencia: 69% | SD | SD | 8% fotosensibilidad cutánea moderada. Disfagia, 3 fistula esofagotraqueal, 2 fiebre elevada y derrame pleural (se incluyen también pacientes tratados con mTHPC) | Serie de casos longitudinal. 13 pacientes con cáncer esofágico precoz tratados con HpD o Sodio porfimer. Tiempo de seguimiento medio: 27 meses. |
| Savary et al. 1998 (50) | 92% | 9% | SD | Estenosis 25%, quemaduras de segundo grado 8%, fistula traqueobronquial 8% | Serie de casos longitudinal. 12 pacientes con cáncer precoz tratados con HpD o Sodio porfimer. Tiempo de seguimiento medio: 24 meses. |
| Hayata et al. 1996 (42) | 97% | 3% | SD | A los 5 años: 28% | Serie de casos longitudinal. 32 pacientes. No hay datos del tiempo de seguimiento. |

| Estudio | Resultados principales | | | | Calidad |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--|---|--|
| | Ablación completa del tumor | Recurrencia tras respuesta completa | Supervivencia | Efectos adversos | |
| Spinelli et al. 1995 (51) | 73% | 19% | SD | Fotosensibilidad cutánea 7%, 2 estenosis | Serie de casos longitudinal. 22 tumores de esófago precoces. Mediana del tiempo de seguimiento: 30 meses. |
| Sibille et al. 1995 (40) | 81% | SD | Global a los 5 años: 28% Específica de enfermedad a los 5 años: 72% | Fotosensibilidad cutánea 13%, estenosis 35% (se incluyen también pacientes tratados con RT y/o QT) | Serie de casos longitudinal. 123 pacientes. Incluye pacientes con cáncer avanzado. Sólo se dan los datos de efectividad de 56 pacientes que fueron tratados únicamente con TFD, el resto recibieron también RT y/o QT. No análisis por intención de tratar. |
| Hochain et al. 1992 (52) | 55% | 17% | SD | Dolor intenso 9%, fotosensibilidad cutánea moderada 18%, 2 muertes (18%) relacionadas con la TFD (en pacientes con RT previa) | Serie de casos longitudinal. 11 pacientes. Mediana del tiempo de seguimiento: 7 meses. |
| Calzavara et al. 1990 (41) | 40% | SD | SD | SD | Serie de casos longitudinal. 20 pacientes. Incluye pacientes con DAG. Sólo se describen los resultados tras la primera sesión de TFD, pues posteriormente los pacientes con respuesta incompleta fueron randomizados a recibir una segunda sesión de TFD o RT. |

SD: Sin datos.
RT: Radioterapia
QT: Quimioterapia

Cinco estudios emplearon mTHPC como fotosensibilizador^(49-50, 54-56). Los tamaños muestrales son muy pequeños, con un máximo de 18 pacientes en el estudio de Radu et al.⁽⁴⁹⁾. Los resultados de efectividad son escasos y en ocasiones incompletos (Tabla 7). La ablación completa del tumor se logró en porcentajes elevados (67-100%), salvo en el estudio de Lovat et al.⁽⁵⁴⁾, que incluía también pacientes con cáncer avanzado (T2N0M0), donde el porcentaje sólo ascendió al 50%. El porcentaje de recurrencias también es considerable (13-20%). En algunas series de casos los pacientes podían recibir más de una sesión de TFD, alcanzando un máximo de tres sesiones. El fotosensibilizador mTHPC se asocia con elevada frecuencia (10,5-66,7%) a reacciones cutáneas por fotosensibilidad, que llegan a ser quemaduras de segundo grado en ocasiones. Las fístulas son el segundo efecto adverso más frecuentemente descrito en las series de casos, en porcentajes que oscilan entre el 3,6%⁽⁵⁵⁾ y el 12,5%⁽⁵⁰⁾. En la serie de Lovat et al.⁽⁵⁴⁾, que cuenta con 19 pacientes, se describe también un caso de estenosis esofágica y una muerte por complicaciones relacionadas con la TFD.

Tabla 7. Características de los estudios que emplean mTHPC para el tratamiento del cáncer esofágico precoz (cont.)

| Estudio | Resultados principales | | | | Calidad |
|------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------|---|--|
| | Ablación completa del tumor | Recurrencia tras respuesta completa | Supervivencia | Efectos adversos | |
| Lovat et al. 2005 (54) | 50% | 17% | SD | Odinofagia, fotosensibilidad cutánea leve 11%, fístulas aortoesofágica y traqueoesofágica 11%, estenosis 5%, edema esofágico con disfagia 5%, mortalidad por complicaciones 5%. (se incluyen también 7 pacientes con DAG) | Serie de casos longitudinal. 12 pacientes con cáncer precoz/ avanzado. Tiempo de seguimiento medio: 24 meses |
| Radu et al. 1999 (49) | 67% | SD | SD | 67% fotosensibilidad cutánea moderada-severa. Disfagia, 3 fístula esofagotraqueal, 2 fiebre elevada y derrame pleural (se incluyen también pacientes tratados con HpD o Sodio Porfimer) | Serie de casos longitudinal. 12 pacientes con cáncer precoz/ avanzado. Tiempo de seguimiento medio: 24 meses |

| Estudio | Resultados principales | | | | Calidad |
|---------------------------|--|-------------------------------------|---------------|--|---|
| | Ablación completa del tumor | Recurrencia tras respuesta completa | Supervivencia | Efectos adversos | |
| Savary et al. 1998 (50) | 100% | 13% | SD | Quemaduras de segundo grado 25%, fistula traqueobronquiales 13% | Serie de casos longitudinal. 8 pacientes con cáncer precoz tratados con mTHPC. Tiempo de seguimiento medio: 24 meses. |
| Savary et al. 1997 (56) | SD | 20% | SD | Quemaduras 38%, fistula traqueoesofágica 6% (se incluyen también 6 pacientes con DAG) | Serie de casos longitudinal. 10 pacientes con cáncer de esófago precoz. Tiempo de seguimiento medio: 14 meses. |
| Grosjean et al. 1996 (55) | Ablación completa sin recurrencia: 78% | SD | SD | Fístula traqueoesofágica 4%, derrame pleural 4%, fiebre elevada 4%, fotosensibilidad cutánea leve-moderada 43% (se incluyen también 8 pacientes con DAG) | Serie de casos longitudinal. 11 pacientes con cáncer de esófago precoz. Tiempo de seguimiento medio: 15 meses. |

SD: Sin datos

Respecto al fotosensibilizador 5-ALA, una serie de casos⁽⁵⁷⁾ obtuvo un 52,6% de ablación completa con un 10% de recurrencias, mientras que el otro estudio⁽⁵⁸⁾, que incluía también pacientes con cáncer avanzado estadio IIA, nos proporciona como resultado de efectividad un 10% de ablación completa sin recurrencias (Tabla 8). En ambos estudios los pacientes recibían, si era necesario, múltiples sesiones de TFD. Los tamaños muestrales son menores de 20 pacientes en ambos casos. Los efectos adversos asociados a la TFD con 5-ALA son leves (náuseas, vómitos, disconfort retroesternal y elevación transitoria de transaminasas). Tan sólo en una serie de casos se describe una reacción cutánea por fotosensibilidad también leve⁽⁵⁸⁾.

Tabla 8. Características de los estudios que emplean 5-ALA para el tratamiento del cáncer esofágico precoz

| Estudio | Resultados principales | | | | Calidad |
|--------------------------|--|-------------------------------------|---------------|---|--|
| | Ablación completa del tumor | Recurrencia tras respuesta completa | Supervivencia | Efectos adversos | |
| Gossner et al. 1999 (57) | 53% | 10% | SD | Náuseas 74%, elevación transitoria de las transaminasas 72% (se incluyen también 9 pacientes con DAG) | Serie de casos longitudinal. 19 carcinomas precoces de esófago. Tiempo de seguimiento medio: 17 meses. |
| Tan et al. 1999 (58) | Ablación completa sin recurrencia: 10% | SD | SD | Náuseas, vómitos y disconfort retroesternal 50%, elevación transitoria de las transaminasas 42%, fotosensibilidad cutánea leve 8% (se incluyen también 2 pacientes con DAG) | Serie de casos longitudinal. 10 pacientes con cáncer precoz/avanzado. No hay datos sobre el tiempo de seguimiento. |

SD: Sin datos

Cáncer de esófago avanzado

Los estudios seleccionados fueron 5 **ensayos controlados** y 8 series de casos.

De los ensayos controlados (ver anexo III, tabla 1)⁽⁵⁹⁻⁶³⁾, únicamente tres son aleatorizados y en ninguno de ellos se menciona la existencia de enmascaramiento. En tres estudios los tamaños muestrales superan los 100 pacientes, mientras que en los dos restantes oscilan entre 40 y 50 pacientes. En general las poblaciones de estudio son bastante homogéneas (pacientes con AC ó CE esofágico con disfagia), aunque el grado de disfagia y el estadio del tumor no siempre es el mismo, y en dos estudios se incluyen también pacientes con cáncer cardiaco y del árbol traqueobronquial respectivamente. Emplean distintos fotosensibilizadores para la TFD (HpD, sodio porfimer y 5-ALA). La mayoría de los resultados de efectividad presentados son a corto plazo, en concreto a un mes después del tratamiento (Tabla 9).

El estudio de Zhang et al.⁽⁵⁹⁾ **compara la TFD sola con la TFD combinada con quimioterapia**. Los resultados de efectividad (respuesta

tumoral y remisión de síntomas) al mes son favorables a la combinación de tratamientos, aunque en ocasiones las diferencias no alcanzan la significación estadística. Aunque el seguimiento no es muy prolongado (media de 25 meses), se presentan también datos de supervivencia, siendo ésta superior en el grupo de TFD junto con quimioterapia.

Dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados **comparan la TFD con el láser Nd:YAG**, uno de ellos emplea sodio porfimer como fotosensibilizador⁽⁶⁰⁾ y el otro HpD⁽⁶¹⁾. Las variables de efectividad recogidas en estos estudios difieren ligeramente, lo que dificulta la comparación. En cualquier caso, en ambos ensayos los resultados obtenidos al mes del tratamiento con TFD son superiores a los obtenidos con el láser Nd:YAG, tanto en lo referido a mejora de los síntomas como a respuesta tumoral. En el estudio de Heier et al.⁽⁶⁰⁾ la supervivencia media fue superior en el grupo que recibió TFD, mientras que en el estudio de Lightdale et al.⁽⁶¹⁾ la diferencia favorece al grupo tratado con láser, aunque en ningún caso las diferencias alcanzaron la significación estadística. En caso necesario, los pacientes de ambos estudios recibieron más de una sesión de TFD o de láser Nd:YAG. Respecto a la seguridad de los tratamientos, el estudio de Lightdale et al.⁽⁶¹⁾ (que cuenta con el mayor número de pacientes, concretamente 236) describe mayor número de efectos adversos en los pacientes tratados con TFD, con mayor porcentaje de quemaduras, derrames pleurales, náuseas o fiebre, pero menor porcentaje de perforaciones esofágicas. En el otro ensayo clínico⁽⁶⁰⁾ se encontró menor porcentaje de fístulas, estenosis y obstrucciones esofágicas en los pacientes tratados con TFD, aunque con mayor frecuencia fiebre y fotosensibilidad cutánea.

Por último, hay dos estudios (uno aleatorizado⁽⁶²⁾ y otro no⁽⁶³⁾) que a pesar de tener grupo control no nos proporcionan ninguna comparación con otra terapia, pues **comparan dos tipos de TFD (5-ALA versus HpD)**. En ambos los resultados al mes son favorables al HpD, existiendo una diferencia estadísticamente significativa en la disminución media de la estenosis esofágica, de la longitud del tumor y en la mejora de la disfagia. Sin embargo, la frecuencia de efectos adversos es, en general, superior en el grupo de pacientes tratados con HpD, aunque estos efectos adversos no son severos.

Tabla 9. Características de los ensayos clínicos sobre el tratamiento con FTD en cáncer de esófago avanzado. (Cont.)

| Estudio | comparación | Resultados principales | Calidad |
|-----------------------------------|----------------------------|--|---|
| Comparación TFD sola con TFD+QT | Zhang et al. 2007 (59) | <ul style="list-style-type: none"> Remisión de la disfagia: TFD 89% vs TFD+QT 99% (ES) Remisión del dolor faríngeo: TFD 69% vs TFD+QT 80% (NES) Remisión de la pérdida de peso: TFD 83% vs TFD+QT 90% (NES) Tumor visible erradicado y sin recurrencia en 1 mes: TFD 2% vs TFD+QT 5% Supervivencia media: TFD 9 meses vs TFD+QT 15 meses (ES) Efectos adversos: dolor subesternal TFD 17% vs TFD+QT 8%, decoloración cutánea 6% | <ul style="list-style-type: none"> Ensayo controlado, primeros 80 pacientes aleatorizados pero el resto asignados a grupo TFD+QT Tamaño muestral: 140 Se incluyen 43 pacientes con AC cardiaco Tiempos de seguimiento desiguales entre pacientes, con una media de 25 meses |
| Comparación TFD con láser Nd: YAG | Heier et al. 1995 (60) | <ul style="list-style-type: none"> Mejora media de la disfagia: TFD 1,8 puntos vs Nd: YAG 1,0 puntos (ES) Mejora media del Índice Karnofsky: TFD mejora 7,2 puntos vs Nd:YAG empeoramiento 7,2 puntos (ES) Mejora media del grado esofágico (escala 0-100 que mide dolor, disfagia, sueño, ocio y trabajo): TFD 22,4 puntos vs Nd: YAG 7,0 puntos (ES) Pérdida media de peso: TFD 1,7kg vs Nd:YAG 1,4 kg (NES) Supervivencia media: TFD 145 días vs Nd: YAG 128 días (NES) Efectos adversos: TFD 4,5% fistulas, 18% fotosensibilidad cutánea leve-moderada, 23% fiebre, 23% obstrucción esofágica vs Nd: YAG 10% fistulas, 10% estenosis, 5% fiebre, 25% obstrucción esofágica | <ul style="list-style-type: none"> Ensayo clínico controlado y aleatorizado, aunque no se especifica cómo se llevó a cabo la aleatorización ni hace referencia a la existencia de enmascaramiento Tamaño muestral: 42 No datos sobre el tiempo de seguimiento |
| | Lightdale et al. 1995 (61) | <ul style="list-style-type: none"> Mejora de la disfagia: respondedores TFD 35% vs Nd: YAG 29% (NES), TFD mejora 0,75 puntos vs Nd:YAG 0,68 puntos Ausencia de evidencia macroscópica de tumor: TFD 8% vs Nd:YAG 2% Respuesta completa o parcial (incremento \geq 50% del menor diámetro esofágico): TFD 32% vs Nd:YAG 20% (ES) Mediana de supervivencia: TFD 123 días vs Nd: YAG 140 días (NES) Número total de efectos adversos: TFD 92 en 110 pacientes vs Nd: YAG 82 en 108 pacientes (ES) Mayor frecuencia de quemaduras, fiebre, náuseas, derrame pleural y menor de perforación esofágica en grupo TFD | <ul style="list-style-type: none"> Ensayo clínico controlado y aleatorizado Tamaño muestral: 236 No datos sobre el tiempo de seguimiento Elevado porcentaje de pérdidas a lo largo del seguimiento |

| Estudio | comparación | Resultados principales | Calidad |
|-----------------------------------|------------------------|--|---|
| Comparación TFD con láser Nd: YAG | Matzi et al. 2004 (62) | <ul style="list-style-type: none"> Disminución media del diámetro de la estenosis esofágica: ALA 2,8mm vs HpD 6,0mm (ES) Disminución media de la longitud del tumor esofágico: ALA 1,2cm vs HpD 2,7cm (ES) Reducción media de la disfagia en pacientes con cáncer esofágico: ALA 1,4 puntos vs HpD 1,9 puntos (ES) Mayor frecuencia de efectos adversos (fiebre y dolor torácico leve) en grupo tratado con HpD (se incluyen también pacientes con tumores del árbol traqueobronquial) | <ul style="list-style-type: none"> Ensayo controlado, primeros 80 pacientes aleatorizados pero el resto asignados a grupo TFD+QT Tamaño muestral: 140 Se incluyen 43 pacientes con AC cardíaco Tiempos de seguimiento desiguales entre pacientes, con una media de 25 meses |
| | Maier et al. 2001 (63) | <ul style="list-style-type: none"> Reducción media de la disfagia: ALA 1,4 puntos vs HpD 1,9 puntos (ES) Disminución media de la estenosis: ALA 2,8mm vs HpD 6,0mm (ES) Disminución media de la longitud del tumor: ALA 1,2cm vs HpD 2,7cm (ES) Mediana de supervivencia: ALA 8 meses vs HpD 9 meses (NES) Mayor frecuencia de fiebre y dolor torácico y menor de odinofagia y náuseas en el grupo tratado con HpD | <ul style="list-style-type: none"> Ensayo clínico controlado y aleatorizado, aunque no se especifica cómo se llevó a cabo la aleatorización ni hace referencia a la existencia de enmascaramiento Tamaño muestral: 42 No datos sobre el tiempo de seguimiento |

ES: Estadísticamente significativo
NES: No estadísticamente significativo

Las **series de casos** seleccionadas (ver anexo III, tabla 2)^(44, 64-70) emplean sodio porfimer o HpD como fotosensibilizador. En todas las series menos en una se presentan resultados de efectividad (Tabla 10). En la mayoría de las series (6 de 8) se incluyen pacientes con los dos principales tipos histológicos de cáncer de esófago, AC y CE. En todos los estudios se incluyen pacientes con cáncer esofágico avanzado, aunque no podemos decir que las poblaciones de estudio sean homogéneas. Las siguientes características de los pacientes dan cuenta de la heterogeneidad existente: no todos los pacientes se encuentran en el mismo estadio de la enfermedad; en 3 estudios se menciona como indicación para el tratamiento la existencia de disfagia u obstrucción, aunque en uno de ellos también hay pacientes con sangrado o dolor como indicación de tratamiento; en 4 estudios se especifica que los pacientes eran inoperables; en 1 estudio se recogen también tumores recurrentes. No se ofrecen datos claros del tiempo de seguimiento de los pacientes. Los tamaños muestrales son muy variables, desde los 10 hasta los 215 pacientes con cáncer esofágico avanzado.

Las variables de efectividad difieren entre estudios, por lo que resulta difícil comparar los resultados. A pesar de ello, podemos decir que globalmente la TFD se muestra eficaz en la mejora de la disfagia en los pacientes con cáncer esofágico avanzado. En una única serie de casos⁽⁶⁴⁾ se estudió el efecto sobre el sangrado, logrando un control del mismo en el 96,8% de los pacientes. En la serie de McCaughan et al.⁽⁶⁵⁾ la efectividad se mide como disminución de la obstrucción esofágica, logrando un incremento medio en el diámetro de la luz de 4,9 mm. Tres series^(44, 66-67) ofrecen porcentajes de respuesta completa (no evidencia histológica del tumor) entre el 10 y el 16%, y de respuesta parcial (disminución del tamaño tumoral >50%) cercanas al 30%. Varias series de casos aportan datos de supervivencia (media o mediana del tiempo de supervivencia)^(44, 65, 67, 68), que se encuentran en un rango de valores de 4,8 meses a 9,5 meses. En 5 series de casos los pacientes recibieron, si necesario, más de una sesión de TFD.

Respecto a los datos de seguridad del sodio porfimer y del HpD en el tratamiento del cáncer esofágico avanzado, la incidencia de quemaduras tras el empleo de sodio porfimer fue del 6-10%, mientras que en el caso de HpD fue del 21,4%, aunque en este último caso los resultados se obtuvieron de una serie de tan sólo 14 pacientes⁽⁷⁰⁾. Tres series se refieren a la incidencia de reacciones cutáneas por sensibilidad de diversa índole; en dos de ellas^(44, 65) se encuentra cercana al 5% mientras que en el estudio de Wolfsen et al.⁽⁶⁹⁾ asciende al 31%. Otros efectos adversos encontrados en más de una serie son estenosis esofágica (1,6-7%), derrame pleural (3,2-3,5%) y otras complicaciones pulmonares como neumonía por aspiración, fístula (2,9-14%), esofagitis por candida (1,6-3,2%) y dolor (9,8-21,4%). En tres series hubo alguna muerte relacionada con el tratamiento^(64-65, 70).

Tabla 10. Características de las series de casos sobre TFD para el tratamiento del cáncer esofágico avanzado (Cont.)

| Estudio | Resultados principales | | | | Calidad |
|-------------------------|---|-------------------|------------------|--|---|
| | Mejora de los síntomas | Respuesta tumoral | Supervivencia | Efectos adversos | |
| Little et al. 2003 (64) | Reducción del grado de disfagia en al menos 1 unidad: 85% Control del sangrado: 97% | SD | Media: 4,8 meses | Quemaduras 6%, derrame pleural 4%, perforación 2%, estenosis 2%, esofagitis por candida 2%, neumonía por aspiración 1%, mortalidad relacionada con el procedimiento a los 30 días 2% | Serie de casos longitudinal. 215 pacientes. No datos del tiempo de seguimiento. |

| Estudio | Resultados principales | | | | Calidad |
|----------------------------|---|---|--------------------|---|--|
| | Mejora de los síntomas | Respuesta tumoral | Supervivencia | Efectos adversos | |
| Moghissi et al. 2003 (44) | Reducción de la disfagia estadísticamente muy significativa | Ausencia de tumor confirmada histológicamente: 7% Ausencia de tumor o reducción >50%: 100% | Media: 9,5 meses | Fotosensibilidad cutánea leve-moderada 5%, dolor torácico 10%, estenosis 8% (Se incluyen también 18 pacientes con DAG o cáncer precoz) | Serie de casos longitudinal. 84 pacientes con cáncer avanzado. No datos del tiempo de seguimiento. No datos sobre recurrencias. |
| Wolfsen et al. 2002 (69) | SD | SD | SD | Complicaciones cutáneas: 31% (20 reacciones de tipo eritema, edema o vesículas, 1 herpes zoster torácico severo, 1 eritema multiforme) | Serie de casos longitudinal. 72 pacientes. No datos sobre el tiempo de seguimiento recurrencias. |
| Luketich et al. 2000 (68)) | Mejora del grado de disfagia en 91% de los pacientes de 3,2±0,7 a 1,9±0,8 Tiempo medio sin disfagia: 80 días | SD | Mediana: 5,9 meses | Quemaduras 10%, estenosis 5%, esofagitis por Candida 3%, derrame pleural 3% | Serie de casos longitudinal. 77 pacientes. No datos sobre el tiempo de seguimiento. A 7 pacientes se les colocó un stent tras fracaso de la TFD. |
| McCaughan et al. 1999 (65) | SD | Incremento medio en el diámetro de la luz del esófago: 4,9mm | Mediana: 6,5 meses | Complicaciones pulmonares 3%, fistulas 3%, estenosis 3%, fotosensibilidad cutánea leve 6%, mortalidad relacionada con el procedimiento 0,7% | Serie de casos longitudinal. 140 pacientes. Incluye pacientes con cáncer precoz. No datos sobre el tiempo de seguimiento |
| Jin et al. 1994 (66) | SD | Ausencia de tumor durante al menos 1 mes confirmada histológicamente: 16% Reducción del tumor >50% durante al menos 1 mes: 22% | SD | SD | Serie de casos longitudinal. 45 pacientes con cáncer de esófago avanzado. No datos sobre el tiempo de seguimiento. No datos sobre recurrencias. |

| Estudio | Resultados principales | | | | Calidad |
|----------------------------|--|---|------------------|---|--|
| | Mejora de los síntomas | Respuesta tumoral | Supervivencia | Efectos adversos | |
| Calzavara et al. 1989 (67) | SD | Ausencia de tumor confirmada histológicamente: 10% Reducción del tumor >50%: 30% | Mediana: 6 meses | No efectos adversos | Serie de casos longitudinal. 10 pacientes con cáncer de esófago avanzado. No datos sobre el tiempo de seguimiento. |
| Thomas et al. 1987 (70) | Reducción del grado de disfagia en al menos 1 unidad: 50% Duración de la mejora de la disfagia: mediana 9,5 semanas. Mantenimiento del peso: 50% | SD | SD | Quemaduras 21%, fiebre 57%, dolor 21%, mediastinitis 7%, fistula 14%, mortalidad hospitalaria tras el procedimiento 14% | Serie de casos longitudinal. 14 pacientes. No datos sobre el tiempo de seguimiento |

SD: Sin datos

Evaluaciones económicas

Se encontraron 5 evaluaciones económicas, todas ellas realizadas sobre la TFD como tratamiento del EB (ver anexo IV, tabla 1)^(8,33,71-73). Las estrategias objeto de comparación fueron CAP en un caso, mientras que en el resto de estudios se comparó con diversas opciones que incluyeron seguimiento endoscópico, esofagectomía o simplemente ausencia de seguimiento. En todas las ocasiones la TFD resultó ser la opción más efectiva (en términos de reducción del EB o de erradicación de la displasia) o más útil (obtención de mayor cantidad de años de vida ajustados por calidad (AVAC)), salvo en un estudio⁽⁷¹⁾ en el que la esofagectomía mostró ser más efectiva en términos de años de vida ganados (Tabla 11). Los ratios coste-efectividad incremental (ICER) de la TFD respecto a otras alternativas oscilan entre 692 y 29.769 €/AVAC respecto al seguimiento endoscópico, y entre la dominancia y 37.331 €/AVAC respecto a la esofagectomía (tipo de cambio consultado el 1/11/2008). Sin embargo, ninguno de estos estudios se llevó a cabo en el ámbito español, por lo que los resultados podrían estar sujetos a variaciones de aplicarse en nuestro país.

Tabla 10. Características de las evaluaciones económicas de la TFD para el tratamiento del EB

| Estudio | comparación | ICER de la TFD frente a otras alternativas |
|---------------------------|--|--|
| Comay et al. 2007 (71) | TFD, esofagectomía y seguimiento endoscópico para ablación de EB con DAG | <p>AVG: Estrategia más efectiva: esofagectomía.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICER TFD respecto a seguimiento endoscópico: 814 \$/AVG • ICER esofagectomía respecto a TFD: 3397 \$/AVG <p>AVAC: Estrategia más útil: TFD.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICER TFD respecto a seguimiento endoscópico: 879 \$/AVAC • TFD dominante respecto a esofagectomía |
| Ragunath et al. 2005 (33) | TFD, CAP para ablación de EB con DBG o DAG | <p>% de reducción del EB:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A los 4 meses CAP dominante • A los 12 meses, ICER TFD respecto a CAP 266£ / % de reducción del EB <p>Pacientes con displasia erradicada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A los 4 meses, ICER TFD respecto a CAP 732£ / % de diferencia en pacientes con displasia erradicada • A los 12 meses, ICER TFD respecto a CAP 146£ / % de diferencia en pacientes con displasia erradicada |
| Vij et al. 2004 (72) | TFD con seguimiento endoscópico posterior, TFD con esofagectomía posterior si DAG residual, seguimiento endoscópico, esofagectomía para ablación de EB con DAG | <p>Estrategia más útil: TFD con seguimiento endoscópico posterior.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICER TFD respecto a esofagectomía: 47410 \$/AVAC • ICER TFD respecto a seguimiento endoscópico: 37807 \$/AVAC • ICER TFD respecto a TFD con esofagectomía posterior si DAG residual: 27734 \$/AVAC |
| Shaheen et al. 2004 (8) | TFD, esofagectomía, seguimiento endoscópico, no seguimiento para ablación de EB con DAG | <p>Estrategia más útil: TFD.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICER TFD respecto al no seguimiento: 21009 €/AVAC • ICER TFD respecto al seguimiento endoscópico: 10844 €/AVAC • ICER TFD respecto a la esofagectomía: 9444 €/AVAC de diferencia en pacientes con displasia erradicada |
| Hur et al. 2003 (73) | TFD, seguimiento endoscópico, esofagectomía para ablación de EB con DAG | <p>Estrategia más útil: TFD.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICER TFD respecto al seguimiento endoscópico: 12364 \$/AVAC • ICER TFD respecto a la esofagectomía: 3272 \$/AVAC |

Discusión

Terapia fotodinámica para el tratamiento del esófago de Barrett

La evidencia encontrada sobre la **efectividad** de la TFD para el tratamiento del EB se basa en siete ensayos clínicos controlados y aleatorizados y en un estudio controlado no aleatorizado. Todos estos estudios presentan carencias metodológicas (ausencia de enmascaramiento, elevado porcentaje de pérdidas, no realizan análisis por intención de tratar, tamaños muestrales reducidos, escaso tiempo de seguimiento) o factores que dificultan su comparación (poblaciones de estudio heterogéneas entre si), por lo que las conclusiones extraídas serán en cualquier caso preliminares. Se subraya la necesidad de estudios más rigurosos, con mayor número de pacientes y tiempos de seguimiento superiores.

Dos ensayos clínicos comparan la TFD para el tratamiento del EB con DAG con placebo^(28,29). En ambos los resultados son favorables a la TFD, la cual se muestra eficaz en la ablación de la DAG (porcentajes de ablación: 77-100%). Sin embargo, no hay evidencia del mantenimiento de esta respuesta en el tiempo; estos estudios no ofrecen datos claros de las recurrencias tras la ablación completa, aunque resultados ofrecidos por Overholt et al.⁽²⁸⁾ sobre el tiempo de duración de la ablación y el hecho de que los pacientes recibieran hasta un máximo de 3 sesiones de TFD en caso de que durante el seguimiento se detectaran zonas de EB residual con o sin displasia, sugieren la existencia de dichas recurrencias.

La evidencia disponible respecto a otras variables resultado fundamentales, como son la eliminación completa del EB o la progresión a cáncer, es muy escasa. Sólo el estudio de Ackroyd et al.⁽²⁹⁾, cuyo tamaño muestral es relativamente pequeño, aporta datos sobre la reducción del área de EB, mientras que el estudio de Overholt et al.⁽²⁹⁾ aporta datos de progresión a cáncer y supervivencia libre de enfermedad. En ambos estudios las diferencias en dichas variables entre grupo de intervención y grupo control fueron favorables a la TFD, con resultados estadísticamente significativos.

En cuanto a la efectividad de la TFD comparada con la CAP, los dos ensayos clínicos con mayor tiempo de seguimiento (mediana 1 año) emplean variables resultado diferentes y ofrecen resultados opuestos: el ensayo de Rangunath et al.⁽³³⁾ una diferencia estadísticamente significativa en la ablación completa de la displasia (DBG o DAG) favorable a la TFD,

mientras que Kelty et al.⁽³⁵⁾ obtuvieron una diferencia estadísticamente significativa en la ablación completa del EB favorable a la CAP. En los otros tres ensayos sólo se han podido valorar los resultados a corto plazo (4-6 semanas), pues posteriormente aquellos pacientes tratados con TFD pero con zonas de EB residual, eran tratados con CAP. En dos de ellos^(32, 34) los porcentajes de ablación completa del EB fueron también superiores en los pacientes con CAP, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística⁽³⁴⁾ o ésta no se valoró⁽³²⁾. Por último, en el estudio de Hage et al. del 2006⁽³¹⁾ tanto la TFD como la CAP no lograron la ablación completa del EB en ningún paciente.

Sólo un estudio de cohortes retrospectivo incluye pacientes tratados con TFD y con cirugía (esofagectomía)⁽³⁶⁾, pero los resultados que aporta no nos permiten comparar ambos tratamientos ni sacar conclusiones sobre cuál obtiene mejores resultados de supervivencia.

De los ocho estudios seleccionados, cinco ofrecen datos relativos a la **seguridad** de la TFD. La frecuencia de efectos adversos es elevada, alcanzando el 94% en el estudio de Overholt et al.⁽²⁸⁾, aunque al referirse a los efectos adversos mayores esta cifra desciende al 12%.

Con el fotosensibilizador sodio porfimer los efectos adversos más frecuentes fueron la fotosensibilidad cutánea (69%) y las estenosis esofágicas (36%), éste último especialmente relevante pues requiere tratamiento con una o múltiples dilataciones esofágicas. Otros efectos adversos menos graves fueron vómitos, disfagia o dolor torácico. Por otro lado, el 5-ALA causó más frecuentemente dolor torácico y odinofagia. Hubo un caso de muerte súbita tras el tratamiento, posiblemente debido a una arritmia cardíaca⁽³⁴⁾. Los ensayos clínicos que comparan la TFD con la CAP encontraron en general mayor frecuencia de efectos adversos con la TFD, con diferencias que en ocasiones alcanzaron la significación estadística.

Finalmente, la evidencia encontrada para valorar el **coste-efectividad** de la TFD para el tratamiento del EB se basa en cinco evaluaciones económicas, cuatro de ellas realizadas sobre un modelo^(8, 71-73) y una en el contexto de un ensayo clínico controlado y aleatorizado⁽³³⁾. Todos estos estudios coinciden en señalar a la TFD como la opción más efectiva en términos de AVAC, con ratios incrementales respecto al seguimiento endoscópico y a la esofagectomía que en ningún caso superan los 40.000 €/AVAC. Sin embargo, todos estos estudios se han llevado a cabo fuera de nuestro país (tres en EEUU, uno en Canadá y uno en Gran Bretaña), por lo que los resultados deben interpretarse con precaución. Para ajustar estos resultados a nuestra realidad, sería de gran interés una evaluación económica realizada en el ámbito español.

Terapia fotodinámica para el tratamiento del cáncer esofágico precoz

La evidencia encontrada sobre la efectividad de la TFD para el tratamiento del cáncer esofágico precoz se basa en dos estudios controlados no aleatorizados y veinte series de casos.

De los estudios controlados, sólo uno de ellos aporta datos de efectividad de otros tratamientos, como son la REM y la CAP⁽³⁸⁾. Sin embargo, el objetivo del estudio no es la comparación entre grupos, sino el análisis conjunto de dichas modalidades endoscópicas de tratamiento. Por ello, ni el diseño del estudio (tamaños muestrales muy diferentes entre si) ni el análisis de datos (no se comparan los grupos mediante pruebas de significación estadística) permiten extraer conclusiones sobre si estos tratamientos son más o menos efectivos que la TFD.

Las series de casos seleccionadas presentan en general datos de efectividad referidos al porcentaje de pacientes en los que se logró la ablación completa del tejido tumoral y al porcentaje de recurrencias tras la ablación completa. No obstante, los tiempos de seguimiento difieren entre estudios y dentro de un mismo estudio entre pacientes, y son relativamente cortos. Son pocas las series de casos que presentan datos sobre supervivencia a largo plazo. Las poblaciones de estudio no son homogéneas, pues se incluyen pacientes con tumores de distinto tipo histológico (adenocarcinoma y carcinoma epidermoide), y no sólo con cáncer esofágico precoz (infiltra hasta la submucosa) sino también pacientes con tumores localmente avanzados (infiltran más allá de la submucosa) o pacientes con displasia de alto grado o carcinoma in situ.

Quince series de casos emplearon el sodio porfimer como fotosensibilizador⁽³⁹⁻⁵³⁾, el cual se muestra eficaz en la ablación del tejido tumoral (porcentajes de ablación completa: 40-97%), aunque en la mayoría de los estudios fue necesaria más de una sesión de TFD para alcanzar la ablación completa y los tiempos de seguimiento varían entre estudios, por lo que estos resultados deben interpretarse con precaución. En cuanto al mantenimiento de la respuesta a largo plazo, los datos disponibles no son satisfactorios, con porcentajes de recurrencia tras la ablación completa que oscilan entre el 3 y el 61%. La evidencia sobre la supervivencia a largo plazo es escasa, con sólo tres estudios que aportan datos de supervivencia a los 5 años, la cual fue del 28% en un caso y cercana al 70% en los otros dos casos.

La evidencia sobre la efectividad del mTHPC es escasa, pues se basa sólo en cinco series de casos^(49-50, 54-56) con tamaños muestrales pequeños. Dichos estudios apuntan a una elevada efectividad en la ablación tumoral

completa (67-100%) y a una menor frecuencia de recurrencias que con el fotosensibilizador sodio porfimer (13-20%). También fueron necesarias sucesivas sesiones de TFD en algunos estudios. No hay datos de tiempo de supervivencia de los pacientes.

En cuanto al fotosensibilizador 5-ALA, la evidencia respecto a su efectividad para el tratamiento del cáncer esofágico precoz es insuficiente, pues se basa únicamente en dos series de casos ^(57,58) con tamaños muestrales relativamente pequeños (10 y 19 pacientes respectivamente), con poblaciones de estudio heterogéneas (en un estudio se incluyen también pacientes con cáncer avanzado estadio IIA) y con variables resultado diferentes. Ninguno de los estudios aporta datos de tiempo de supervivencia de los pacientes.

La **seguridad** de la TFD difiere según el fotosensibilizador empleado. Con el **sodio porfimer** los principales efectos adversos son las estenosis esofágicas (6,5-25%), que requieren tratamiento posterior con dilataciones esofágicas, y las reacciones cutáneas por fotosensibilidad, de gravedad variable (desde eritema hasta quemaduras de segundo grado), y que se presentan a pesar de las recomendaciones efectuadas a los pacientes de evitar la exposición directa a la luz solar durante un periodo de 90 días. En dos series se registró al menos un caso de mortalidad directamente relacionada con la TFD. El **mTHPC** se asocia también con frecuencia a fotosensibilidad cutánea que oscila entre leve y moderada-severa. Las fistulas son el segundo efecto adverso más frecuentemente encontrado (3,6-12,5%). En una serie se registró una muerte por complicaciones relacionadas con la TFD. A pesar de disponer únicamente de dos series de casos que emplean el **5-ALA**, este fotosensibilizador parece contar con el mejor perfil de seguridad. Los efectos adversos asociados son leves, del tipo de náuseas, vómitos, disconfort retroesternal, elevación transitoria de transaminasas y un caso de fotosensibilidad cutánea también leve.

Terapia fotodinámica para el tratamiento del cáncer esofágico avanzado

La evidencia encontrada sobre la **efectividad** de la TFD para el tratamiento del cáncer esofágico avanzado se basa en cinco estudios controlados y ocho series de casos. De los estudios controlados, sólo tres son aleatorizados y ninguno enmascarado. Aunque el estadio tumoral y el grado de disfagia varían entre los diferentes estudios, en los ensayos controlados podemos hablar de poblaciones relativamente homogéneas, pues se trata de pacientes con cáncer de esófago avanzado y disfagia en los que el objetivo principal del tratamiento es la paliación de los síntomas. En las series de casos las

poblaciones de estudio son más heterogéneas, existiendo también diferencias en la indicación para el tratamiento (disfagia u obstrucción, dolor, sangrado). Los resultados de efectividad, tanto de los ensayos controlados como de las series de casos, se presentan mayoritariamente a corto plazo y se refieren a la remisión de los síntomas (disfagia y pérdida de peso fundamentalmente) y a la respuesta tumoral.

Un ensayo controlado⁽⁵⁹⁾ compara la TFD sola con la TFD combinada con quimioterapia. Aunque los resultados presentados son favorables a la combinación de tratamientos, el hecho de que en ocasiones las diferencias no alcancen la significación estadística y la irregular aleatorización (únicamente los 80 primeros pacientes fueron aleatorizados, los restantes se asignaron directamente al grupo de combinación de tratamientos) hacen que la evidencia disponible sea insuficiente para establecer conclusiones y recomendaciones.

Dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾ aportan evidencia sobre la efectividad de la TFD en comparación con el láser Nd:YAG para el tratamiento del cáncer esofágico avanzado. La efectividad a corto plazo, tanto en lo relativo a la mejora de síntomas como a la respuesta tumoral, fue superior con la TFD. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia media de los pacientes. En cuanto a la seguridad de ambos tratamientos, aunque en general la TFD se asoció a mayor frecuencia de efectos adversos, algunos de éstos tales como las fístulas, estenosis, obstrucción y perforación esofágica fueron menos frecuentes que en los pacientes tratados con láser Nd:YAG.

Dos estudios⁽⁶²⁻⁶³⁾ comparan dos fotosensibilizadores diferentes, 5-ALA y HpD. Ambos apuntan a una mayor efectividad a corto plazo del HpD, aunque con mayor frecuencia de efectos adversos.

En las series de casos^(44, 64-70) la TFD se muestra eficaz en la paliación de síntomas en pacientes con cáncer esofágico avanzado, principalmente en la mejora de la disfagia y en un caso también en el control del sangrado. La efectividad en la ablación tumoral y en la mejora de la supervivencia es muy limitada, con porcentajes de respuesta completa que oscilan entre el 10 y el 16% y una supervivencia media máxima reportada de 9,5 meses. Los fotosensibilizadores empleados en estas series de casos fueron el sodio porfimer y el HpD. El perfil de seguridad encontrado coincide con el ya descrito en el tratamiento del EB y del cáncer esofágico precoz, siendo los efectos secundarios más frecuentes las reacciones cutáneas por fotosensibilidad (incidencia de hasta el 31%) y las estenosis esofágicas. En tres series se registró alguna muerte relacionada con el tratamiento.

Conclusiones

Terapia fotodinámica en esófago de Barrett

Hay evidencia científica de que la tecnología evaluada es eficaz en la ablación de la displasia de alto grado, en comparación con el placebo, pero los datos sobre el mantenimiento de la respuesta en el tiempo no son satisfactorios. Los datos de eficacia a largo plazo son muy escasos, y tan sólo un ensayo clínico aporta datos sobre progresión a cáncer y supervivencia (las variables más importantes desde el punto de vista clínico), encontrándose una diferencia estadísticamente significativa a favor de la TFD, aunque con la limitación del elevado porcentaje de pérdidas en dicho estudio. La evidencia sobre la efectividad de la TFD comparada con otras técnicas endoscópicas o con la esofagectomía es insuficiente y no concluyente.

Por tanto, se subraya la necesidad de realizar estudios controlados en los que se compare la TFD con otras alternativas terapéuticas, rigurosos metodológicamente y en los que se incluyan variables de interés clínico y resultados a largo plazo.

Terapia fotodinámica en cáncer precoz de esófago

La evidencia sobre la efectividad de la TFD en esta indicación es de baja calidad ya que procede de series de casos, estudios con alto riesgo de sesgo, por lo que sus resultados son preliminares y suponen únicamente una hipótesis que debe ser comprobada mediante ensayos clínicos. Según estos estudios, la TFD consigue la ablación tumoral completa en un porcentaje importante de pacientes (40-100%). Sin embargo, se observa con elevada frecuencia la aparición de recurrencias (3-61%).

Es necesaria la realización de estudios controlados en los que la TFD se compare con otros tratamientos disponibles para el cáncer esofágico precoz.

Terapia fotodinámica en cáncer avanzado de esófago

La evidencia aportada por dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados indica que la TFD presenta una mayor efectividad a corto plazo que el láser

Nd:YAG, tanto en lo referido a la respuesta tumoral como a la paliación de los síntomas. Las diferencias en supervivencia media no alcanzaron la significación estadística. Son necesarios estudios que comparen esta tecnología con otras opciones terapéuticas.

Según las series de casos (evidencia científica de baja calidad) la TFD consigue una mejoría en síntomas como la disfagia, mientras que la ablación tumoral completa en estadios avanzados se logra en bajos porcentajes de pacientes (10-16%) y la supervivencia media es de pocos meses (4,8-9,5 meses).

Seguridad de la TFD

La TFD se asocia a efectos adversos con elevada frecuencia. En el caso del fotosensibilizador sodio porfimer, los más frecuentes fueron las estenosis esofágicas y la fotosensibilidad cutánea. El mTHPC también provocó reacciones cutáneas por fotosensibilidad y fístulas, mientras que el 5-ALA causó con más frecuencia síntomas menores, tales como náuseas, vómitos, dolor torácico u odinofagia. En algunas series de casos se han registrado muertes relacionadas con el tratamiento.

En comparación con otros tratamientos, la evidencia apunta a que la TFD se asocia a efectos adversos con mayor frecuencia que la coagulación con argón plasma.

Coste-efectividad de la TFD

Hay evidencia de que el tratamiento con TFD del esófago de Barrett con displasia es una estrategia coste-efectiva, en los ámbitos en los que se han llevado a cabo los estudios disponibles. En términos de años de vida ajustados por calidad, la TFD ha demostrado ser más efectiva que el seguimiento endoscópico y la esofagectomía.

Son necesarias evaluaciones económicas que evalúen la TFD en otras indicaciones (tratamiento del cáncer esofágico precoz y avanzado) y frente a otras alternativas terapéuticas.

ANEXO I. TABLAS DE EVIDENCIA DE ESTUDIOS PRIMARIOS EN PACIENTES CON ESÓFAGO DE BARRETT (Cont)

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS Y ALEATORIZADOS SOBRE LA TFD PARA EL TRATAMIENTO DEL EB (Cont.)

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|---|--------------|-------------|-----|----------------------------------|---|---|--|--|
| Overholt et al. 2005 (28) (EEUU, GB, Canadá, Francia) Ensayo clínico controlado y aleatorizado | EB con DAG | Sodio | 208 | 176 hombres y 32 mujeres | <p>Grupo intervención 138 pacientes TFD, balón inflable, 630 nm, 2 mg/kg Sodio Porfimer.</p> <p>Tratamiento concomitante: omeprazol 20mg 2 veces al día</p> <p>Grupo control 70 pacientes Omeprazol 20mg 2 veces al día</p> <p>Comentarios A las 96-120h de la inyección de sodio porfimer, segunda endoscopia y si necesario segunda dosis de luz. Si durante el seguimiento existiera de EB residual con o sin displasia, sucesivas sesiones de TFD (máximo un total de 3 sesiones, el 47% de los pacientes del grupo de intervención recibió 3 sesiones)</p> | 24 (Grupo intervención: media 24,2 (rango 0-43) Grupo control: media 40 (rango 0-40)) | <p>Efectividad (confirmación histológica)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ablación completa de la DAG (con/sin recurrencia o progresión posterior); grupo intervención 106/138 (77%) vs grupo control 27/70 (39%) (p<0,0001) • Mediana de la duración de la ablación de la DAG: grupo intervención 987 días vs grupo control 98 días • Reepitelización completa del EB (con/sin recurrencia o progresión posterior): grupo intervención 72/138 (52%) vs grupo control 5/70 (1%) (p<0,0001) • Ablación de todos los grados de displasia (con/sin recurrencia o progresión posterior): grupo intervención 81/138 (59%) vs grupo control 10/70 (14%) (p<0,0001) • Progresión a cáncer: grupo intervención 18/138 (13%) vs grupo control 20/70 (29%) (p=0,006) • Diferencia significativa a favor del grupo de intervención en la supervivencia libre de cáncer | No se explica cómo fue el proceso de aleatorización. Enmascaramiento parcial (solo por parte de los patólogos que analizaron las biopsias, no por parte de los pacientes ni de los médicos clínicos). Pérdidas durante el seguimiento: grupo intervención 54/132 (40,9%), grupo control 43/69 (62,3%). Razones más frecuentes de pérdida: progresión de la DAG (7/54 en grupo intervención y 13/43 en grupo control) y necesidad de otro tratamiento (9/54 en grupo intervención y 12/43 en grupo control) |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|---|--------------|----------------|-----|----------------------------------|------------------------------------|---------------------|---|--|
| Overholt et al. 2007 (30) (EEUU, GB, Canadá, Francia) Resultados a largo plazo del estudio de Overholt et al. 2005 | EB con DAG | Sodio Porfimer | 208 | Ver Overholt et al. 2005 | Ver Overholt et al. 2005 | 60 | <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo intervención 125/133 (94%) vs grupo control 9/69 (13%) • Efectos adversos mayores: grupo intervención 16/133 (12%) vs grupo control 1/70 (1%) <p>Grupo intervención:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 69% reacciones cutáneas de fotosensibilidad • 36% estenosis esofágica • 32% vómitos • 20% dolor torácico de origen no cardíaco • 20% pirexia • 19% disfagia • 13% estreñimiento • 12% deshidratación • 11% náuseas • 10% hipo <p>Efectividad (confirmación histológica)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ablación completa de la DAG: grupo intervención 106/138 (77%) vs grupo control 27/70 (39%) ($p < 0,0001$) • Recurrencia / progresión a cáncer tras ablación completa: grupo intervención 28/106 (26%) vs grupo control 14/27 (52%) • Mediana de la duración de la ablación de la DAG: grupo intervención 44,8 | Ver Overholt et al. 2005. Solamente 48/138 pacientes en el grupo de intervención y 13/70 en el grupo control continuaban en el estudio a los 2 años del inicio del ensayo y por tanto fueron incluidos en |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|--|----------------------------------|-------------|----|---|---|--|---|--|
| Hage et al. 2006 (31) (Holanda) Ensayo clínico controlado y aleatorizado | EB sin displasia o con DBG o DAG | ALA | 21 | <ul style="list-style-type: none"> 17 hombres y 4 mujeres Edad media: 56 años 14 pacientes sin displasia 4 pacientes con DBG 3 pacientes con DAG | <p>Grupo intervención</p> <p>14 pacientes TFD, láser KTP/532, balón inflable, 630 nm, 60 mg/kg ALA</p> <p>Grupo control</p> <p>7 pacientes CAP</p> <p>Tratamiento concomitante en ambos grupos</p> <p>≥ 40 mg/día de omeprazol durante todo el seguimiento</p> | <p>Grupo TFD: Media 22</p> <p>Grupo CAP: Media: 17</p> | <p>meses (IC 95%: 15,1- límite superior no estimable) vs grupo control 3,2 meses (IC 95%: 3,0-5,8)</p> <ul style="list-style-type: none"> Progresión a cáncer: grupo intervención 21/138 (15%) vs grupo control 20/70 (29%) (P=0,027) <p>Efectos adversos</p> <p>Ver Overholt et al. 2005</p> | <p>esta segunda fase. Durante los 3años más de seguimiento hubo un 15% y un 23% de pérdidas en los grupos de intervención y control, respectivamente</p> |
| | | | | | | | <p>Efectividad</p> <p>Al mes del tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de EB confirmada histológicamente: TFD 0/14 (0%) vs CAP 0/7 (0%) | <p>No se explica cómo fue el proceso de aleatorización.</p> <p>No se menciona la existencia de enmascaramiento.</p> <p>No se dan datos de efectos adversos.</p> <p>En el grupo de TFD, los pacientes con evidencia macroscópica de esófago de Barrett al mes fueron tratados con CAP por lo que solo se recogen los resultados al mes.</p> <p>El objetivo del estudio es evaluar el efecto de la TFD a nivel genético.</p> |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|---|--|----------------|----|--|---|---------------------|---|---|
| Hage et al. 2005 (32) (Holanda) Ensayo clínico controlado y aleatorizado | EB de ≥ 3 cm de longitud con DBG o DAG | Sodio Porfimer | 26 | <p>Grupo TFD:</p> <ul style="list-style-type: none"> 10 hombres y 3 mujeres Mediana de edad: 65 años Longitud media de EB: 5 cm DBG 11, DAG 2 <p>Grupo CAP:</p> <ul style="list-style-type: none"> 11 hombres y 2 mujeres Mediana de edad: 58 años Longitud media de EB: 5 cm | <p>Grupo intervención 13 pacientes TFD, láser de argón combinado con colorante, balón inflable, luz roja, 630 nm, 2 mg/kg Sodio Porfimer</p> <p>Grupo control 13 pacientes CAP, 65 W</p> <p>Comentarios El tratamiento con CAP se llevó a cabo en una o más sesiones, según la longitud del EB y la tolerabilidad del paciente. Media (rango) de sesiones: 5 (1-6). Seguimiento endoscópico e histológico.</p> <p>Tratamiento concomitante en ambos grupos Lansoprazol 60 mg/día al comienzo del tratamiento y posteriormente 30 mg/día durante todo el seguimiento</p> | 12 | <p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> Longitud media de EB erradicado: a los 4 meses TFD 57% (3cm) vs CAP 65% (3cm) (NES); a los 12 meses TFD 60% (3cm) vs CAP 56% (2,5cm) (NES) Erradicación de la displasia (confirmación histológica): a los 4 meses TFD 10/13 (77%) vs CAP 8/13 (62%) (p=0,03); a los 12 meses TFD 10/13 (77%) vs CAP 6/9 (67%) (ES) <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> Efectos adversos severos: TFD 4/13 (31%) (2 fotosensibilidad y 2 estenosis) vs CAP 3/13 (23%) (2 estenosis y 1 dolor torácico severo, odinofagia y fiebre) | No se menciona la existencia de enmascaramiento. No análisis por intención de tratar. |
| Hage et al. 2004 (34) (Holanda) Ensayo clínico controlado y aleatorizado | EB de 2-5 cm de longitud sin displasia o con DBG | ALA | 40 | <ul style="list-style-type: none"> 31 hombres y 9 mujeres 32 sin displasia, 8 con DBG | <p>Grupo intervención 13 pacientes tratados con TFD una sola dosis de luz fluencia 100 J/cm² (TFD100).</p> | 24 | <p>Efectividad</p> <p>A las 6 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidencia macroscópica de reducción del EB: ALA 24/26 (96%) vs CAP 14/14 (100%) | No se explica cómo fue el proceso de aleatorización. |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|---------|--------------|-------------|----|---|---|---------------------|---|--|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> Mediana de edad: 59 años En tratamiento con omeprazol desde al menos 6 meses antes | <p>13 pacientes tratados con TFD dos dosis de luz (fluencia 20 y 100 J/cm²) (TFD 20+100), láser KTP/532, balón inflable, 630 nm, 60 mg/kg ALA.</p> <p>Grupo control 14 pacientes CAP, 65 W</p> <p>Tratamiento concomitante en ambos grupos Omeprazol en dosis \geq 40 mg/día (dosis media: 47,5 mg) durante todo el seguimiento</p> | | <ul style="list-style-type: none"> Mediana del área de reducción: TFD100 51%, TFD20+100 86%, CAP 93% Ablación completa del EB (evidencia macroscópica): TFD100 1/13 (8%), TFD20+100 5/12 (42%), CAP 7/14 (50%) (TFD100 vs TFD20+100 p<0,005, TFD100 vs CAP p<0,005, TFD 20+100 vs CAP ENS) Ablación completa del EB (confirmación histológica): TFD100 1/13 (8%), TFD20+100 4/12 (33%), CAP 5/14 (36%) (ENS) <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> Dolor torácico severo durante el tratamiento: TFD 23/26 (88,5%) vs CAP 5/14 (35,7%) (p<0,01). Odinofagia: TFD 24/26 (92,3%) vs CAP 12/14 (85,7%) (ENS) Fiebre: TFD 8/26 (30,8%) vs CAP 2/14 (14,3%) (ENS) Náuseas y vómitos: TFD 7/26 (26,9%) vs CAP 0/14 (0%) (p<0,05) Estenosis: TFD 0/26 (0%) vs CAP 1/14 (7,1%) (ENS) | <p>No se menciona la existencia de enmascaramiento.</p> <p>No análisis por intención de tratar.</p> <p>Los pacientes con evidencia macroscópica de esófago de Barrett a las 6 semanas fueron tratados con CAP (una o dos sesiones), por lo que solo se recogen los resultados a las 6 semanas.</p> |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|--|--|-------------|----|---|---|---------------------|--|--|
| Kelty et al. 2004 (35) (GB) Ensayo clínico controlado y aleatorizado | EB con mediana de longitud de 4 cm (rango: 2-15) sin displasia | ALA | 72 | <ul style="list-style-type: none"> 58 hombres y 14 mujeres Mediana de edad: 61 años | <p>Grupo intervención 35 pacientes TFD, láser diodo, balón inflable, luz roja, 635 nm, 30 mg/kg ALA</p> <p>Grupo control 37 pacientes CAP, 65 W</p> <p>Tratamiento concomitante en ambos grupos Todos los pacientes tratados con esomeprazol 40 mg/día durante todo el seguimiento</p> <p>Comentarios Mediana (rango) del número de tratamientos hasta la ablación completa: ALA 2 (1-4) vs CAP 3 (1-5)</p> | 24 | <ul style="list-style-type: none"> Elevación transitoria de las transaminasas: 20/26 (76,9%) vs CAP 0/14 (0%) (p<0,01) Muerte súbita (posible arritmia cardíaca): TFD 1/26 (3,8%) vs CAP 1/14 (0%) (ENS) <p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> Ablación completa del EB (confirmación histológica): ALA 17/34 (50%) vs CAP 33/34 (97%) (p<0,0001) (regresión parcial en el otro 50% de los pacientes tratados con ALA) <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo TFD: 11 náuseas y vómitos, 5 fotosensibilidad leve, 2 hipotensión, 1 fiebre y odinofagia, 4 elevación transitoria de las transaminasas Grupo CAP: todos los pacientes disconfort durante el tratamiento, 32 disfgia y odinofagia transitoria, 1 estenosis | No se menciona la existencia de enmascaramiento. Tiempos de seguimiento desiguales entre pacientes. No análisis por intención de tratar. En total 4 pacientes no completaron el tratamiento, uno de ellos en el grupo de CAP por causas relacionadas con el mismo (desarrollo una estenosis). |
| Ackroyd et al. 2000 (29) (GB) | EB de al menos 3 cm de longitud con DAG | ALA | 36 | <ul style="list-style-type: none"> 30 hombres y 6 mujeres Mediana de edad: 56 años | <p>Grupo intervención 318 pacientes TFD, láser de vapor de cobre, luz verde, 514 nm, 30 mg/kg ALA</p> | 24 | <p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidencia macroscópica de reducción del EB: | |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|---|--------------|-------------|----|----------------------------------|--|---------------------|--|-------------|
| Ensayo clínico controlado y aleatorizado, doble ciego | | | | | <p>Grupo intervención 318 pacientes TFD, láser de vapor de cobre, luz verde, 514 nm, 30 mg/kg ALA</p> <p>Grupo control 18 pacientes Placebo</p> <p>Tratamiento concomitante en ambos grupos Omeprazol 20 mg/día durante todo el seguimiento</p> | | <p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidencia macroscópica de reducción del EB: ALA 16/18 (89%) vs placebo 2/18 (11%) ($p<0.001$). Mediana del área de reducción: ALA 30% vs placebo 0% ($p<0.001$). Evidencia histológica de displasia: ALA 0/18 (0%) vs placebo 12/18 (66.6%) ($p<0.001$). <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> Dolor torácico durante el tratamiento en todos los pacientes tratados con ALA y 1 caso de rash cutáneo leve | |

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS CONTROLADOS NO ALEATORIZADOS SOBRE LA TFD PARA EL TRATAMIENTO DEL EB

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|---|--------------|-------------|-----|--|--|---|---|--|
| Reed et al. 2005 (36) (EEUU) Estudio de cohortes retrospectivo | EB con DAG | SD | 115 | <ul style="list-style-type: none"> 95 hombres y 20 mujeres Edad media: 65 años | <p>Grupo 1 49 pacientes Cirugía, vía toracoabdominal, transhiatal o abdominal</p> <p>Grupo 2 42 pacientes TFD</p> <p>Grupo 3 5 pacientes REM</p> <p>Grupo 4 19 pacientes Observación (sin tratamiento)</p> | <p>Grupo cirugía: Mediana: 56 Rango: 1-250</p> <p>Resto: SD</p> | <p>Efectividad</p> <p>Grupo tratamiento endoscópico (TFD/REM):</p> <ul style="list-style-type: none"> Fracaso (DAG recurrente o AC invasivo): TFD 5/42 (11,9%) vs REM 2/5 (0,4%) Tiempo medio hasta el fracaso: 13,5 meses <p>Grupo cirugía:</p> <ul style="list-style-type: none"> Supervivencia global a los 5 años 83%, a los 10 años 64%. Supervivencia específica de enfermedad a los 5 años 94%. <p>Grupo observación:</p> <ul style="list-style-type: none"> 7/19 (36,8%) progresión a AC invasivo <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 muerte en el postoperatorio, 2 dehiscencias | <p>No hay datos claros sobre el tiempo de seguimiento de los pacientes de los grupos de tratamiento endoscópico y de observación.</p> <p>En el grupo de observación, 6/19 (31,6%) perdidos en el seguimiento.</p> <p>No hay datos sobre cómo fue el seguimiento (si endoscópico o histológico).</p> <p>No hay datos de efectos secundarios en el grupo de tratamiento endoscópico.</p> |

ANEXO II. TABLAS DE EVIDENCIA DE ESTUDIOS PRIMARIOS EN PACIENTES CON CÁNCER ESOFÁGICO PRECOZ

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CONTROLADOS SOBRE LA TFD PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER ESOFÁGICO PRECOZ (Cont.)

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|--|------------------------------------|-----------------|-----|---|---|---------------------|--|---------------------------------------|
| Panjehpour et al. 2005 (37) (EEUU) Ensayo controlado no aleatorizado | EB con DAG y carcinoma precoz (T1) | Sodio Porfirmer | 113 | <ul style="list-style-type: none"> 98 hombres y 15 mujeres Edad media: 65,8 años No diferencias significativas en el estadio de la enfermedad entre los distintos grupos En pacientes con enfermedad nodular, se realizó REM seguida de un periodo de recuperación de 4 a 8 semanas antes de la TFD | <ul style="list-style-type: none"> Todos los pacientes en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones TFD láser KTP/ colorante, balón inflable, 630nm, 2mg/kg sodio porfimer Dosis adicional de luz a los dos días si existencia de zonas con respuesta leve No sesiones adicionales de TFD <p>Grupo 1 19 pacientes, dosis de luz 85 J/cm</p> <p>Grupo 2 17 pacientes, dosis de luz 95 J/cm</p> <p>Grupo 3 18 pacientes, dosis de luz 105 J/cm</p> <p>Grupo 4 59 pacientes, dosis de luz 115 J/cm</p> | 3 meses | <p>Efectividad (confirmación histológica)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ablación completa del EB a los 3 meses: dosis 85 J/cm 68,4%, dosis 95 J/cm 70,6%, dosis 105 J/cm 66,7%, dosis 115 J/cm 83% (NES) Ablación completa de la DAG/T1 a los 3 meses: dosis 85 J/cm 21,0%, dosis 95 J/cm 35,3%, dosis 105 J/cm 33,3%, dosis 115 J/cm 40,7% (NES) <p>Efectos adversos</p> <p>Estenosis esofágica (leve requiere menos de 6 dilataciones, severa requiere más de 6 dilataciones):</p> <ul style="list-style-type: none"> Incidencia global de estenosis: dosis 85 J/cm 26,3%, dosis 95 J/cm 29,4%, dosis 105 J/cm 16,7%, dosis 115 J/cm 22,0% (NES) Estenosis leve: dosis 85 J/cm 21,0%, dosis 95 J/cm 23,5%, dosis 105 J/cm 11,1%, dosis 115 J/cm 6,7% (NES) Estenosis severa: dosis 85 J/cm 5,3%, dosis 95 J/cm 5,9%, dosis 105 J/cm 5,6%, dosis 115 J/cm 15,3% (NES) | No aleatorización ni enmascaramiento. |

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CONTROLADOS SOBRE LA TFD PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER ESOFÁGICO PRECOZ

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|---|------------------------|-------------|-----|--|---|---------------------|--|---|
| May et al. 2002 (38) (Alemania) Estudio de cohortes prospectivo | EB con DAG o AC precoz | ALA y mTHPC | 115 | <ul style="list-style-type: none"> 101 hombres y 14 mujeres Edad media: 65 años 96 con AC precoz 19 con EB con DAG | <p>Grupo 1 70 pacientes REM</p> <p>Grupo 2 32 pacientes TFD</p> <p>Grupo 3 10 pacientes REM+TFD</p> <p>Grupo 4 3 pacientes CAP</p> <p>Tratamiento concomitante en todos los grupos Inhibidores de la bomba de protones durante todo el seguimiento</p> <p>Comentarios Si en la primera endoscopia de seguimiento (a las 4 semanas) se encontraba tejido neoplásico residual, se llevaba a cabo más tratamiento local.</p> | Media (SD): 34 (10) | <p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> Remisión local completa (ausencia de tejido neoplásico confirmado por histología en dos revisiones consecutivas): REM 65/66 (98,8%), TFD 32/32 (100%), REM+TFD 8/9 (88,9%), CAP 3/3 (100%) Recurrencia /lesiones metacrónicas tras remisión local completa (confirmación histológica): REM 21/65 (32,3%), TFD 7/32 (21,9%), REM+TFD 3/8 (37,5%), CAP 1/3 (33,3%) Fracaso (cambio a cirugía por convencimiento de que el tratamiento endoscópico no conseguiría la remisión local completa): REM 1/66 (1,5%), REM+TFD 1/10 (1%) <p>Pacientes con EB con DAG (7 tratados con REM y 12 con ALA):</p> <ul style="list-style-type: none"> Remisión local completa: 19/19 (100%) Lesiones metacrónicas tras remisión local completa: 5/19 (26%) <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> REM 7/70 (10%) (5 episodios de sangrado y 3 estenosis), TFD 1/32 (3%), REM+TFD 3/10 (0,3%), CAP 0/3 (0%) Efectos adversos tras TFD con mTHPC: 1 odinofagia, 2 quemaduras | <p>Tiempos de seguimiento desiguales entre pacientes.</p> <p>No análisis por intención de tratar (en los resultados del grupo REM no se tiene en cuenta a 4 pacientes inicialmente tratados con REM que luego pasaron a cirugía por infiltración de la capa submucosa, tampoco 1 paciente que muere por IAM antes de completar el tratamiento)</p> <p>El objetivo del estudio no es comparar entre las distintas formas de tratamiento endoscópico, por lo que no se realizan pruebas estadísticas de comparación entre grupos.</p> |

| TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LAS SERIES DE CASOS SOBRE LA TFD PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER ESOFÁGICO PRECOZ (cont) | | | | | | | | |
|---|--|----------------|-----|---|--|-------------------------|---|--|
| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
| Yachimski et al. 2008 (47) (EEUU) Serie de casos longitudinal | EB con DAG y carcinoma precoz (T1m y T1sm) | Sodio Porfimer | 116 | <ul style="list-style-type: none"> 81 % hombres Edad media: 70,4 años | <ul style="list-style-type: none"> Todos los pacientes en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones TFD, en algunos pacientes uso de balón inflable, 630 nm, 2mg/kg sodio porfimer 1 sesión de TFD= 1 inyección de sodio porfimer seguida de 16 2 dosis de luz 79 pacientes recibieron 1 sesión de TFD, 31 recibieron 2 sesiones, 5 recibieron 3 sesiones y 1 recibió 4 sesiones En total, 116 pacientes recibieron 160 sesiones de TFD | SD | Efectos adversos <ul style="list-style-type: none"> Estenosis esofágica: Incidencia global: 37/160 (23%) Tras primera sesión de TFD: 19/116 (16%) Tras segunda sesión de TFD: 16/37 (43%) Tras tercera sesión de TFD: 2/6 (33%) Tras cuarta sesión de TFD: 0/1 (0%) | No presenta datos de efectividad, sólo estudia la incidencia de estenosis esofágica |
| Craig et al. 2007 (53) (GB) Serie de casos longitudinal | DAG, AC y CE precoz (T1N0, T1N1) y avanzado (T2N0, T3N0) | Sodio Porfimer | 28 | <ul style="list-style-type: none"> 19 hombres, 9 mujeres Edad media: 74 años 22 DAG/AC, 6 DAG/CE | <ul style="list-style-type: none"> TFD, 630 nm, 2 mg/kg sodio porfimer Tratamiento con oxígeno 2h antes, durante y 2h post tratamiento | Media: 30 (Rango: 2-56) | Efectividad (confirmación histológica) <ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa (no definida) a las 6-8 semanas: 18/28 (64,3%) Enfermedad persistente: 9/28 (32,1%) Recurrencias tras respuesta completa: 11/18 (61,1%) | Tiempos de seguimiento desiguales entre pacientes. No definición de respuesta completa. |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|---|---|----------------|----|--|--|---------------------------|---|---|
| Foroulis et al. 2006 (45) (GB) Serie de casos longitudinal | EB con DAG, AC precoz (T1 m) y T1 sm) y avanzado (T2) sobre EB sin ganglios linfáticos regionales ni metástasis a distancia | Sodio Porfimer | 31 | <ul style="list-style-type: none"> 20 hombres y 11 mujeres Edad media: 73 años 15 con DAG, 10 con DAG + T1sm óT2 Longitud media de EB: 5,9 cm 26 inoperables por comorbilidad | <ul style="list-style-type: none"> Si enfermedad residual o recurrencias, tratamiento posterior con sesiones adicionales de TFD, cirugía o radioterapia | | <ul style="list-style-type: none"> Supervivencia en pacientes con respuesta completa sin recurrencias (n=7): 1166 días (rango: 249-2019) Efectos adversos <ul style="list-style-type: none"> La mayoría de los pacientes disconfort torácico Derrame pleural 1/28 (3,6%) Estenosis esofágica: 44,4% de los pacientes con respuesta completa | Supervivencia en pacientes con respuesta parcial o recurrencias no valorable, por la existencia de otros tratamientos posteriores a la TFD. |
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> 20 hombres y 11 mujeres Edad media: 73 años 15 con DAG, 10 con DAG + T1sm óT2 Longitud media de EB: 5,9 cm 26 inoperables por comorbilidad | <ul style="list-style-type: none"> Todos los pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones durante todo el seguimiento TFD, luz roja, Segun la longitud de la lesión, 1, 2 ó 3 dosis de luz en la primera sesión de TFD Si a los 2- 4 meses respuesta parcial, recurrencia o progresión, sesiones adicionales de TFD. 24 pacientes recibieron una sesión de TFD, 5 pacientes 2 sesiones y 2 pacientes 3 sesiones Seguimiento endoscópico e histológico | Mediana: 14 (Rango: 4-70) | <ul style="list-style-type: none"> Efectividad Grupo DAG/T1m (n=25): <ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa (ausencia macroscópica e histológica de cambios pre neoplásicos y neoplásicos) inicial: 17/21 (81%) Recurrencia de la DAG o progresión a AC tras respuesta completa: 3/17 (17,6%) Respuesta parcial (no evidencia macroscópica de neoplasia, pero en histología DAG ó carcinoma residual): 2/21 (9,5%) No respuesta (evidencia macroscópica de neoplasia): 2/21 (9,5%) Respuesta completa permanente: 15/21 (71,4%) Progresión a AC: 4/21 (19%) Grupo AC T1sm/T2 (n=6): <ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa: 2/6 (33,3%) Recurrencia tras respuesta completa: 1/2 (50%) | <ul style="list-style-type: none"> Tiempos de seguimiento desiguales entre pacientes. No análisis por intención de tratar |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|--|---|----------------|----|--|---|-------------------------|---|---|
| Yano et al. 2005 (43) (Japón) Serie de casos longitudinal | Carcinoma precoz y avanzado (12) sin ganglios linfáticos regionales ni metástasis a distancia | Sodio Porfimer | 13 | <ul style="list-style-type: none"> 12 hombres y 1 mujer Edad media: 67 años 6 con carcinoma precoz y 7 con carcinoma avanzado Todos los pacientes tratados previamente con quimioterapia, pero persistencia o recurrencia del tumor Todos rechazaron la cirugía | <ul style="list-style-type: none"> TFD, láser diodo, 630 nm, 2 mg/kg sodio porfimer 5 pacientes (2 con recurrencia y 3 con fracaso en la obtención de una respuesta completa) fueron tratados con una segunda sesión de TFD | Media: 12 (Rango: 6-19) | <p>Efectos adversos (n=31)</p> <ul style="list-style-type: none"> 5/31 (16,1%) esofagitis sintomática 4/31 (12,9%) reacciones de fotosensibilidad cutánea leve 2/31 (6,5%) estenosis esofágica 1/31 (3,2%) dolor epigástrico <p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa (no evidencia macroscópica o microscópica de cáncer): 8/13 (62%) Recurrencia tras respuesta completa: 2/8 (25%) Supervivencia global al año: 68,4% <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> Dolor torácico: 7/13 (53,8%) Fiebre elevada: 4/13 (30,8%) Estenosis: 3/13 (23,1%) Mediastinitis: 1/13 (7,7%) Fistula traqueoesofágica: 1/13 (7,7%) Reacción cutánea por fotosensibilidad: 1/13 (7,7%) Derrame pericárdico: 1/13 (7,7%) | Tiempos de seguimiento desiguales entre pacientes. No análisis por intención de tratar |
| Maunoury et al. 2005 (46) (Francia) Serie de casos longitudinal | AC y CE precoz y avanzado | Sodio Porfimer | 24 | <ul style="list-style-type: none"> 23 hombres y 1 mujer Edad media: 60 años 5 AC, 19 CE | <ul style="list-style-type: none"> TFD, láser diodo, 630nm, 2mg/kg Sodio Porfimer | Media: 21 (Rango: 6-45) | <p>Efectividad (confirmación histológica)</p> <ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa (no evidencia de tumor): 18/24 (75%) | Tiempos de seguimiento desiguales entre pacientes. |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|--|---|----------------|-----|--|---|-----------------------------|--|--|
| | (T2) sin ganglios linfáticos regionales ni metástasis a distancia | | | <ul style="list-style-type: none"> 20 cáncer precoz y 4 cáncer avanzado Ningún paciente candidato a otro tratamiento 11 pacientes con uno o varios tumores de cabeza y cuello o de bronquio previos, 13 con recurrencia de cáncer esofágico o con tumor residual o metacrónico (5 con tratamiento previo con radioterapia ± quimioterapia y/o electrofotocoagulación) | <ul style="list-style-type: none"> 2 pacientes tratados con 2 ó 3 sesiones de TFD por lesiones esofágicas metacrónicas | | <ul style="list-style-type: none"> Recurrencia tras respuesta completa: 3/18 (16,7%) Lesión esofágica metacrónica tras respuesta completa: 2/18 (11,1%) Persistencia cáncer: 3/24 (12,5%) Disminución del grado histológico: 1/24 (4,2%) <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> Algunos pacientes dolor torácico y fiebre Estenosis esofágica: 6/24 (25%) Perforación esofágica y muerte: 1/24 (4,2%) | |
| Wolfsen et al. 2004. (48) (EEUU) Serie de casos longitudinal | EB con DAG y AC precoz | Sodio Porfimer | 210 | <ul style="list-style-type: none"> 82 hombres y 20 mujeres Mediana de edad: 72 años 69 con EB con DAG, 33 AC precoz Todos los pacientes inoperables por comorbilidad o rechazaron la cirugía | <ul style="list-style-type: none"> Todos los pacientes en tratamiento con omeprazol o esomeprazol 80-120mg/día TFD, láser diodo, luz roja, 632 nm, 2 mg/kg sodio porfimer 1 sesión de TFD Seguimiento endoscópico e histológico | Mediana: 19,2 (Rango: 6-78) | <p>Efectividad (confirmación histológica)</p> <p>Grupo AC precoz (n=33):</p> <ul style="list-style-type: none"> Ablación completa del EB a las 4-6 semanas: 25/33 (76%) <p>Efectos adversos (n=102)</p> <ul style="list-style-type: none"> Estenosis 20/102 (19,6%) Reacciones severas de fotosensibilidad 18/102 (17,6%) Complicaciones cardíacas (fibrilación auricular y recurrencia de fallo cardíaco congestivo) 2/102 (2%) Perforación esofágica 1/102 (1%) | A las 4-6 semanas, las lesiones residuales se trataron con CAP, por lo que solo se describen los resultados a las 4-6 semanas. |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|--|---|-------------|----|---|---|-----------------------------|--|---|
| Corti et al. 2000 (39) (Italia) Serie de casos longitudinal | DAG, AC y CE precoz (T1) y avanzado (T2) | HpD | 62 | <ul style="list-style-type: none"> 55 hombres y 7 mujeres 9 AC y 53 CE 18 DAG, 30 precoz, 7 avanzado, 7 recurrente en zona de anastomosis tras cirugía previa 54 pacientes inoperables por causas médicas y 8 por causas personales | <ul style="list-style-type: none"> TFD, láser de argón combinado con colorante, 630 nm, 5mg/kg HpD 1 ó 2 sesiones de TFD Si no respuesta o respuesta parcial tras 2 sesiones de TFD, tratamiento con radioterapia (RT). | Mediana: 32 (rango: 3-90) | <p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa (no evidencia macroscópica ni histológica del tumor): DAG 8/18 (45%), cáncer precoz 13/30 (43%), avanzado 2/7 (28%), recurrente 0/7 (0%) Recurrencia tras respuesta completa: 11/23 (48%) Respuesta parcial (disminución de >50% de la lesión): DAG 7/18 (39%), cáncer precoz 14/30 (39%), avanzado 5/7 (71%), recurrente 4/7 (57%) Sin respuesta (mínima respuesta, enfermedad estable o progresiva): DAG 3/18 (17%), cáncer precoz 3/30 (10%), avanzado 0/7 (0%), recurrente 3/7 (43%) <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> Reacciones cutáneas por fotosensibilidad (grado 1): 5/62 (8%) <p>Pacientes tratados con TFD + RT (n=41)</p> <ul style="list-style-type: none"> Estenosis esofágica: 3/41 (7%) Fistula traqueobronquial: 1/41 (2,5%) | <p>Sólo se describen los resultados de efectividad tras recibir las sesiones de TFD, no los conseguidos tras la adición de la RT.</p> <p>Los datos de supervivencia no se recogen porque están influidos por el tratamiento posterior con RT en los pacientes con respuesta parcial o sin respuesta a la TFD.</p> <p>Algunos efectos adversos también pueden estar influenciados por el tratamiento con RT.</p> |
| Gossner et al. 1999 (57) (Alemania) Serie de casos longitudinal | DAG y carcinoma precoz sin ganglios linfáticos regionales ni metástasis a distancia | ALA | 12 | <ul style="list-style-type: none"> 21 hombres y 6 mujeres Edad media: 64,5 años 9 con DAG, 18 con carcinoma precoz (1 paciente con 2 lesiones) | <ul style="list-style-type: none"> TFD, láser de colorante (KTP/VAG), 635 nm, 60 mg/kg ALA 15 pacientes recibieron 1 sesión de TFD, 7 recibieron 2 sesiones y 5 recibieron 3 sesiones. Seguimiento endoscópico e histológico | Mediana: 16,9 (Rango: 3-37) | <p>Efectividad</p> <p>(confirmación histológica)</p> <p>Grupo carcinoma precoz (n=19 carcinomas):</p> <ul style="list-style-type: none"> Erradicación completa: 10/19 (52,6%) Recurrencia tras erradicación completa: 1/10 (10%) Remisión parcial: 9/19 (47,4%) | <p>Tiempos de seguimiento desiguales entre pacientes.</p> |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|---|--|-----------------------------|----|--|---|-----------------------------|---|--|
| Radu et al. 1999 (49) (Suiza) Serie de casos longitudinal | CE de esófago, cavidad oral, faringe y árbol traqueobronquial. DAG y CE precoz (T1m) | HpD, Sodio Porfimer y mTHPC | 64 | <ul style="list-style-type: none"> • Longitud media de las lesiones: 2,5 cm • Todos inoperables por edad avanzada o comorbilidad • 64 pacientes con 101 CE • 49 CE de esófago: 18 DAG y 31 CE precoz | <ul style="list-style-type: none"> • TFD, láser de argón combinado con colorante, luz roja, 652 nm, dosis total de luz 100-180 J/cm², HpD 3 mg/kg, Sodio Porfimer 1-2 mg/kg, mTHPC 0,075-0,3 mg/kg • 1-3 sesiones de TFD | Para los 101 CE: Mediat: 27 | <p>Efectos adversos (n=27)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Náuseas: 20/27 (74%) • Elevación transitoria de transaminasas: 20/28 (71,4%) <p>Efectividad (confirmación histológica) Grupo CE precoz (n=31): Ablación completa sin recurrencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HpD / Sodio porfimer: 9/13 (69,2%). • mTHPC: 12/18 (66,7%). <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disfagia leve • 3 Fistula esofagotraqueal • 2 Fiebre elevada y derrame pleural • 2 Estenosis esofágica (perforación esofágica oculta) • 13/64 (20,3%) fotosensibilidad cutánea (12 moderadas y 1 severa con quemaduras de segundo grado) (12 tras mTHPC y 1 tras HpD) | Tiempos de seguimiento desiguales entre pacientes. |
| Tan et al. 1999 (58) (GB) Serie de casos longitudinal | EB con DAG y AC precoz (Estadio I) y avanzado sin ganglios linfáticos regionales ni metástasis a distancia (Estadio IIA) | ALA | 12 | <ul style="list-style-type: none"> • 7 hombres y 5 mujeres • Edad media: 73 años • 2 con DAG • 10 con AC precoz o avanzado | <ul style="list-style-type: none"> • TFD, láser de argón combinado con colorante o láser KTP combinado con colorante, luz roja, 630 nm, ALA 60-75 mg/kg | SD | <p>Efectividad (confirmación histológica) Grupo AC precoz o avanzado (n=10):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erradicación completa del carcinoma y no recurrencia: 1/10 (10%) | |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|---|------------------------------------|-------------------------------|----|--|---|--------------------------------|---|---|
| Savary et al. 1998 (50) (Suiza) Serie de casos longitudinal | DAG (CE in situ) y CE precoz (T1m) | HpD, Sodio Porfirimer y mTHPC | 24 | <ul style="list-style-type: none"> Todos inoperables o que rechazaron la cirugía | <ul style="list-style-type: none"> 12 pacientes recibieron 25 sesiones de TFD: rango 1-4, media 2,1 sesiones/paciente | | <ul style="list-style-type: none"> Necrosis superficial pero persistencia del carcinoma: 9/10 (90%) Efectos adversos (n=12) <ul style="list-style-type: none"> Náuseas, vómitos y disconfort retroesternal: 6/12 (50%) Elevación transitoria de las transaminasas: 5/12 (41,7%) Reacción cutánea leve por fotosensibilidad: 1/12 (8,3%) | |
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> 22 hombres y 2 mujeres. Edad media: 56 años Un total de 31 CE: 11 in situ y 20 precoz 9 tratados con HpD, 8 con Sodio Porfirimer y 14 con mTHPC | <ul style="list-style-type: none"> TFD, láser de argón o láser de argón combinado con colorante, HpD 3mg/kg, luz roja, 630 nm, dosis total de luz 100 J/cm² Sodio Porfirimer 1-2mg/kg, luz roja o verde, 630 ó 514 nm, dosis total de luz 100 J/cm² mTHPC 0,15-0,3mg/kg, luz roja o verde 632 ó 514 nm, dosis total de luz 6-75 J/cm | <p>Media: 24 (Rango: 3-96)</p> | <ul style="list-style-type: none"> Efectividad (confirmación histológica) Grupo CE precoz (n=20 CE): <ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa a los 3 meses (no evidencia macroscópica y microscópica de CE): 19/20 (95%) (HpD 6/7, mTHPC 8/8) Recurrencia tras respuesta completa: 2/19 (10,5%) (Sodio Porfirimer 1/5, mTHPC 1/8) No respuesta: 1/20 (5%) (HpD 1/7) Efectos adversos (n=24 pacientes) <ul style="list-style-type: none"> Estenosis: 3/24 (12,5%) (2 tras HpD, 1 tras Sodio Porfirimer) Quemaduras de segundo grado: 3/24 (12,5%) (1 tras HpD, 2 tras mTHPC) Fistulas traqueobronquiales: 2/24 (8,3%) (1 tras HpD, 1 tras mTHPC) | <p>Tiempos de seguimiento desiguales entre pacientes.</p> |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | N° | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|---|--|----------------------|----------|--|--|--|--|--|
| Grosjean et al. 1996 (55) (Suiza) Serie de casos longitudinal | DAG y CE de esófago y bronquio precoz (T1m) sin ganglios linfáticos regionales ni metástasis a distancia | mTHPC | 28 | <ul style="list-style-type: none"> 26 hombres y 2 mujeres Edad media: 56,6 años 40 CE en 28 pacientes 35 CE tratados con 1 sesión de TFD y 5 CE con 2 sesiones 19 CE de esófago: 8 DAG y 11 CE precoz | <ul style="list-style-type: none"> TFD, láser de argón o láser de argón combinado con colorante, HpD 3mg/kg, luz roja, 630 nm, dosis total de luz 100 J/cm² Sodio Porfimer 1-2mg/kg, luz roja o verde, 630 ó 514 nm, dosis total de luz 100 J/cm² mTHPC 0,15-0,3mg/kg, luz roja o verde, 652 ó 514 nm, dosis total de luz 6-75 J/cm | <p>Para los 40 CE: Media: 15,3 (Rango: 3-38)</p> | <p>Efectividad Grupo CE precoz de esófago (n=11):</p> <ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa (no evidencia macroscópica ni histológica de tumor) sin recurrencia: 8/11 (72,7%) <p>Efectos adversos (n=28)</p> <ul style="list-style-type: none"> Fistula traqueoesofágica: 1/28 (3,6%) Derrame pleural: 1/28 (3,6%) Fiebre elevada: 1/28 (3,6%) Reacciones cutáneas por fotosensibilidad: 12/28 (42,9%) | Tiempos de seguimiento desiguales entre pacientes. |
| Hayata et al. 1996 (42) (Japón) Serie de casos longitudinal | Cáncer de esófago superficial | HpD y Sodio Porfimer | 32 | <ul style="list-style-type: none"> 33 lesiones en 32 pacientes | <ul style="list-style-type: none"> TFD, láser de colorante o láser de argón combinado con colorante, HpD 2-5mg/kg ó Sodio Porfimer 2mg/kg | | <p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> Remisión completa (no evidencia histológica de tumor durante al menos 4 meses): 32/33 (97%) Recurrencia tras remisión completa: 1/32 (3%) Supervivencia a los 5 años: 9/32 (28%) | No hay datos de efectos adversos. |
| Spinelli et al. 1995 (51) (Italia) Serie de casos longitudinal | Tumores del tracto gastrointestinal en estadio precoz | Sodio Porfimer | 104 2 | <ul style="list-style-type: none"> 104 con CE y 19 con AC 61 cáncer precoz, 27 cáncer avanzado Pacientes inoperables por su estado clínico o que rechazaron la cirugía | <ul style="list-style-type: none"> TFD, láser de argón combinado con colorante, balón inflable, 630 nm, 2-3 mg/kg Sodio Porfimer 1-3 sesiones de TFD en cada paciente 1 paciente recibió previamente tratamiento con Nd:YAG laser | <p>Mediana: 30 (Rango: 5-75)</p> | <p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa (no evidencia histológica de tumor): 16/22 (73%) Recurrencia tras respuesta completa: 3/16 (18,8%) Persistencia tumoral: 6/22 (27%) Al final del seguimiento no evidencia de enfermedad en 12/20 (60%) | Tiempos de seguimiento desiguales entre pacientes. |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|--|---|----------------------|-----|---|---|---|--|--|
| Sibille et al. 1995 (40) (Francia) Serie de casos longitudinal | AC y CE precoz y avanzado (12) sin ganglios linfáticos regionales ni metástasis a distancia | HpD y Sodio Porfimer | 123 | <ul style="list-style-type: none"> • 104 con CE y 19 con AC • 61 cáncer precoz, 27 cáncer avanzado • Pacientes inoperables por su estado clínico o que rechazaron la cirugía | <ul style="list-style-type: none"> • TFD, láser de argón combinado con colorante, 630 nm, HpD 2,5 ó 3,5mg/kg, Sodio Porfimer 2mg/kg • 167 sesiones de TFD (más de una sesión en caso de respuesta incompleta o de recurrencia tras respuesta completa) • 56 pacientes recibieron TFD sola, los restantes 67 pacientes recibieron también radioterapia y/o quimioterapia. | <p>Mediana: 30 Rango: 5-75 Rango: 24-36</p> | <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Estenosis esofágica • 2/27 (7,4%) reacciones cutáneas por fotosensibilidad <p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo TFD sola (n=56): • Respuesta completa (ausencia macroscópica e histológica de tumor): 43/53 (81%) • Supervivencia global a los 5 años: 28% • Supervivencia específica de enfermedad a los 5 años: 72% <p>Efectos adversos (n=123)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones cutáneas por fotosensibilidad: 16/123 (13%) • Estenosis: 43/123 (35%) | <p>Sólo se describen los resultados de efectividad de los pacientes que únicamente recibieron TFD.</p> <p>No análisis por intención de tratar.</p> |
| Hochain et al. 1992 (52) (Francia) Serie de casos longitudinal | CE sin ganglios linfáticos regionales ni metástasis a distancia | HpD | 11 | <ul style="list-style-type: none"> • 11 hombres y 0 mujeres • Edad media: 59,7 años • Todos los pacientes inoperables • 6 pacientes con tratamiento radioterápico (RT) previo | <ul style="list-style-type: none"> • TFD, láser de argón combinado con colorante, 630 nm, 3-5 mg/kg HpD • 10 pacientes recibieron 1 sesión de TFD, 1 paciente recibió 2 sesiones | <p>Mediana: 7 Rango: 2-38</p> | <p>Efectividad (confirmación histológica)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ablación completa del tumor: 6/11 (54,5%) • Recurrencia tras ablación completa: 1/6 (16,7%) • Ablación parcial (>=50%) del tumor: 4/11 (36,4%) • No respuesta (sin cambios en el tumor o aumento de tamaño): 1/11 (9,1%) <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor intenso: 1/11 (9,1%) | <p>Tiempos de seguimiento desiguales entre pacientes.</p> |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | N° | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|---|-----------------|-----------------------|----|---|--|---------------------|--|--|
| Calzavara et al. 1990 (41) (Italia) Serie de casos longitudinal | DAG y CE precoz | Hematoporfirina y HpD | 20 | <ul style="list-style-type: none"> • 21 tumores en 20 pacientes • 4 DAG • 17 CE precoz | <ul style="list-style-type: none"> • TFD, láser de argón combinado con colorante, Hematoporfirina 5mg/kg, HpD 2,5 mg/kg | | <ul style="list-style-type: none"> • Reacción cutánea por fotosensibilidad moderada (edema facial importante): 2/11 (18,2%) • Muertes relacionadas con el procedimiento en pacientes con RT previa: 2/11 (18,2%) (1 necrosis de la pared esofágica, 1 fistula esofagomediastínica) | Los pacientes sin respuesta o con respuesta parcial tras la primera sesión de TFD, fueron randomizados a recibir una segunda sesión de TFD ó radioterapia. Sólo se describen los resultados tras la primera sesión de TFD. |
| | | | | | | SD | <p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta completa: 8/20 (40%) | No hay datos de efectos adversos. |

ANEXO III. TABLAS DE EVIDENCIA DE ESTUDIOS PRIMARIOS EN PACIENTES CON CÁNCER ESOFÁGICO AVANZADO

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS CONTROLADOS SOBRE LA TFD PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER ESOFÁGICO AVANZADO (Cont.)

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|--|--|---------------------------|-----|--|---|--------------------------|--|--|
| Zhang et al. 2007 (59) (China) Ensayo controlado | AC cardiaco y OE esofágico avanzado con o sin ganglios linfáticos regionales y/o metástasis a distancia (estadio II, III y IV) | PSD-007 (Derivado de HpD) | 140 | <p>Grupo TFD sola:</p> <ul style="list-style-type: none"> 42 pacientes 33 hombres y 9 mujeres Edad media: 58 años 15 con AC cardiaco y 27 con CE esofágico 25 estadio II, 16 estadio III, 1 estadio IV 38 con disragia, 26 con dolor faríngeo y 40 con pérdida de peso <p>Grupo TFD+Quimioterapia (QT):</p> <ul style="list-style-type: none"> 98 pacientes 78 hombres y 20 mujeres Edad media: 62 años 28 con AC cardiaco y 70 con CE esofágico 59 estadio II, 37 estadio III, 2 estadio IV 89 con disragia, 60 con dolor faríngeo y 86 con pérdida de peso | <p>Grupo TFD sola:</p> <ul style="list-style-type: none"> TFD, láser de vapor de cobre combinado con colorante a 630 nm ó láser de neón a 632,8 nm 21 pacientes recibieron 1 sesión de TFD, 15 pacientes 2 sesiones, 4 pacientes 3 sesiones y 2 pacientes 4 sesiones <p>Grupo TFD+Quimioterapia (QT):</p> <ul style="list-style-type: none"> TFD mismo protocolo QT 5-fluoracilo 250-500mg 60 pacientes recibieron 1 sesión de tratamiento, 27 pacientes 2 sesiones, 5 pacientes 3 sesiones y 6 pacientes 4 sesiones | Media: 25 (Rango: 12-36) | <p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> Remisión de la disfagia al mes: TFD 33/38 (86,8%) vs. TFD+QT 88/89 (98,8%) (p<0,05) Remisión del dolor faríngeo al mes: TFD 18/26 (69,2%) vs TFD+QT 48/60 (80%) (p>0,05) Remisión de la pérdida de peso al mes: TFD 33/40 (82,5%) vs TFD+QT 77/86 (89,5%) (p>0,05) <p>Respuesta tumoral:</p> <ul style="list-style-type: none"> Remisión completa (tumor visible erradicado y no recurrencia en 1 mes): TFD 1/42 (2,4%) vs TFD+QT 5/88 (5,1%) Remisión significativa (reducción en el tamaño del tumor >50% y estable durante 1 mes): TFD 8/42 (19%) vs TFD+QT 36/88 (36,7%) Remisión menor (reducción en el tamaño del tumor <50% y estable durante 1 mes): TFD 28/42 (66,7%) vs TFD+QT 48/88 (49%) Sin remisión (no respuesta o incremento del tamaño tumoral): TFD 5/42 (11,9%) vs TFD+QT 9/88 (9,2%) Remisión completa o significativa: TFD 9/42 (21,4%) vs TFD+QT 41/98 (41,8%) (p<0,05) Remisión completa, significativa o menor: TFD 37/42 (88,1%) vs TFD+QT 89/88 (90,8%) (p>0,05) | Los primeros 80 pacientes fueron aleatorizados a uno u otro grupo, pero posteriormente todos los pacientes se asignaron al grupo de TFD+Quimioterapia, por considerar que la combinación de tratamientos tenía resultados superiores a la TFD sola. Tiempos de seguimiento desiguales entre pacientes. |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|---|--------------|-------------|-----|--|---|---------------------|--|---|
| Lightdale et al. 1995 (61) (EEUU) Ensayo clínico controlado y aleatorizado | AC y CE | HpD | 236 | <p>Grupo Nd:YAG láser:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad media: 73,3 años • 11 hombres y 9 mujeres • 6 AC y 14 CE • Todos los pacientes presentaban disfagia e índice de Karnofsky ≥ 30 • Todos los pacientes no candidatos/rechazaron/fracasaron cirugía, radioterapia o quimioterapia | <ul style="list-style-type: none"> • 1 sesión de TFD= inyección del Sodio Porfimer seguida de una o dos dosis de luz (segunda dosis de luz a los 2 ó 3 días si necesario). • Si recurrencia más de un mes después de la primera sesión de TFD, más tratamiento con TFD; si recurrencia menos de un mes después de la primera sesión, se consideraba fracaso de la TFD • 9 pacientes recibieron 1 sesión de TFD, 13 recibieron 2 sesiones <p>Grupo control (n=20):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Láser Nd:YAG, 90W • 1 sesión de Nd:YAG láser= tratamiento cada 2 ó 4 días hasta conseguir la permeabilidad de la luz esofágica • 5 pacientes recibieron 1 sesión de TFD, 11 recibieron 2 sesiones, 3 recibieron 1 sesión y 1 recibió 4 sesiones | SD | <ul style="list-style-type: none"> • Mejora media del índice Karnofsky: TFD mejora de 7,2 puntos vs Nd:YAG láser empeoramiento de 7,2 puntos (P<0,001) • Mejora media del grado esofágico (escala 0-100 que mide factores como el dolor, disfagia, sueño, ocio y trabajo): TFD 22,4 puntos vs Nd:YAG láser 7,0 puntos (p=0,002) • Peso: TFD pérdida media de 1,7 kg vs Nd:YAG láser 1,4 kg (p>0,05) • Duración media de la respuesta (excluye dos pacientes con respuesta completa): TFD 84 días vs Nd:YAG láser 52,5 días (P=0,008) • Supervivencia media (excluye dos pacientes con respuesta completa): TFD 145 días vs Nd:YAG láser 128 días (p>0,05) <p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo TFD: 1/22 (4,5%) fistula, 4/22 (18,2%) reacciones cutáneas por fotosensibilidad leve-moderada, 5/22 (22,8%) fiebre, 5/22 (22,8%) obstrucciones esofágicas • Grupo Nd:YAG láser: 2/20 (10%) fistulas, 2/20 (10%) estenosis, 1/20 (5%) fiebre, 5/20 (25%) obstrucciones esofágicas | No específica como se llevó a cabo la aleatorización. No hace referencia a la existencia de enmascaramiento |
| | AC y CE | HpD | 236 | <ul style="list-style-type: none"> • Hombres 71%, mujeres 29% • Edad media: 70 años • 51% AC, 49% CE | <p>Grupo intervención (n=118):</p> <ul style="list-style-type: none"> • TFD, láser de argón combinado con colorante, 630 nm, 2mg/kg HpD | SD | <p>Efectividad</p> <p>Mejora de la disfagia:</p> <p>A 1 semana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respondedores (mejora de al menos un grado de la disfagia): TFD 44% vs Nd:YAG 48% (diferencia no significativa) | |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | N° | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|---------|--------------|-------------|----|---|---|---------------------|---|-------------|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> Pacientes con disfagia a sólidos y con un índice de Kaimofsky ≥ 30 Todos no candidatos a otros tratamientos por su estado clínico, por fracaso o recurrencia o por rechazar otras terapias | <ul style="list-style-type: none"> Máximo 3 sesiones de TFD Grupo control (n=118): Nd:YAG láser Varias sesiones si respuesta insuficiente | | <ul style="list-style-type: none"> Empeoramiento: TFD 9% vs Nd:YAG 5% Sin cambios: TFD 25%, Nd:YAG 25% Sin datos: TFD 22%, Nd:YAG 25% A 1 mes: Mejora (Escala 1 asintomático-5 incapaz de tragar nada): TFD 0,75 puntos vs Nd:YAG 0,68 puntos Respondedores: TFD 35% vs Nd:YAG 29% (diferencia no significativa) Empeoramiento y Sin cambios, mismos porcentajes que a la semana Sin datos: TFD 36% vs Nd:YAG 42% <p>Respuesta tumoral:</p> <p>A 1 semana:</p> <ul style="list-style-type: none"> Respuesta completa (ausencia de evidencia macroscópica de tumor) o parcial (incremento de $\geq 50\%$ del menor diámetro esofágico): TFD 45% vs Nd:YAG 40% Enfermedad estable (cambio en el diámetro de la luz o en el tamaño tumoral insuficiente para ser clasificado como respuesta parcial o completa): TFD 24% vs Nd:YAG 22% Enfermedad progresiva (disminución de $\geq 50\%$ del menor diámetro esofágico o recurrencia tras respuesta completa): TFD 3% vs Nd:YAG 1% A 1 mes: Respuesta completa: TFD 8% vs Nd:YAG 2% | |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | N° | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|---------|--------------|-------------|----|----------------------------------|------------------------------------|---------------------|---|-------------|
| | | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta completa o parcial: TFD 32% vs Nd:YAG 20% (p<0,05) • Enfermedad estable: TFD 15% vs Nd:YAG 14% • Enfermedad progresiva: TFD 11% vs Nd:YAG 14% • Sin datos: TFD 42% vs Nd:YAG 52% <p>Duración de la paliación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TFD 34 días vs Nd:YAG 42 días (diferencia no significativa) <p>Mediana de supervivencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TFD 123 días vs Nd:YAG 140 días (diferencia no significativa) <p>Número de sesiones necesarias para lograr una respuesta similar menor en el grupo de TFD.</p> <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de efectos adversos: TFD 92 en 110 pacientes vs Nd:YAG 82 en 108 (p<0,05) • Quemaduras: TFD 19% vs Nd:YAG 0% (p<0,05) • Náuseas: TFD 8% vs Nd:YAG 2% (p<0,05) • Fiebre: TFD 16% vs Nd:YAG 5% (p<0,05) • Derrame pleural: TFD 10% vs Nd:YAG 2% (p<0,05) • Perforación esofágica: TFD 1% vs Nd:YAG 7% (p<0,05) • Muertes en los 30 días post tratamiento: TFD 24% vs Nd:YAG 21% (p>0,05) • % de pérdidas por efectos adversos similar en ambos grupos | |

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LAS SERIES DE CASOS SOBRE LA TFD PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER ESOFÁGICO AVANZADO (Cont.)

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|--|---|----------------|-----|---|---|---------------------|--|-------------|
| Little et al. 2003 (64) (EEUU) Serie de casos longitudinal | AC, CE y carcinoma indiferenciado. Enfermedad locorregional avanzada o enfermedad metastásica | Sodio Porfimer | 215 | <ul style="list-style-type: none"> • 165 hombres y 50 mujeres • Edad media: 69 años • 179 AC, 33 CE, 3 carcinomas indiferenciados • Tratamiento previo (cirugía u otros) en 86/215 (40%) • 318 sesiones de TFD indicaciones: obstrucción con/sin sangrado 295/318 (93%), sangrado solo 15/318 (15%), dolor o falta de apetito 8/318 (2%) | <ul style="list-style-type: none"> • TFD, láser diodo, 2 mg/kg sodio porfimer • 1 sesión de TFD=1 inyección de sodio porfimer seguida de una o dos dosis de luz (segunda endoscopia a las 48h y administración de una segunda dosis de luz si existencia de tumor residual) • 318 sesiones de TFD en 215 pacientes (media 1,5 sesiones por paciente) | SD | <p>Efectividad</p> <p>Disfagia (n=251 sesiones de TFD) (grado de disfagia 1asintomático-5 dificultad para tragar incluso saliva)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reducción del grado de disfagia en al menos 1 unidad: 85% • Cambio medio en el grado de disfagia: -1 (IC90%: 0, -2 ; p<0,0001) <p>Sangrado (n=31 pacientes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control del sangrado en 30/31 (96,8%) (29 pacientes con sólo 1 sesión de TFD y 1 paciente con 3 sesiones) <p>Supervivencia (n=197 pacientes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia media desde primera sesión de TFD: 4,8 meses • Muerte relacionada con la enfermedad: 186/197 (94%) <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quemaduras 19/318 (6%) • Derrame pleural 11/318 (3,5%) • Perforación 5/318 (1,6%) • Estenosis 5/318 (1,6%) • Esofagitis por Candida 5/318 (1,6%) • Neumonía por aspiración 4/318 (1,3%) • Mortalidad relacionada con el tratamiento a los 30 días: 4/215 (1,8%) | |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | Nº | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|--|---|----------------------|-----|---|--|---------------------|--|--|
| Moghissi et al. 2003 (44) (GB) Serie de casos longitudinal | DAG, AC y CE precoz (estado 0 y I) y avanzado con ganglios linfáticos regionales o metástasis a distancia (estado III ó IV) | Sodio Porfimer | 102 | <ul style="list-style-type: none"> 18 con DAG ó AC/CE precoz 84 con AC/CE avanzado Grupo carcinoma avanzado: <ul style="list-style-type: none"> 51 hombres y 33 mujeres Edad | <ul style="list-style-type: none"> TFD, 630 nm, 2mg/kg Sodio Porfimer 102 pacientes recibieron 146 sesiones de TFD; rango 1-4, media 1,4 sesiones/paciente | SD | <p>Efectividad (confirmación histológica) Grupo carcinoma avanzado (n=84):</p> <ul style="list-style-type: none"> Remisión completa (ausencia de tumor macroscópica e histológica): 6/84 (7,1%) Remisión completa o parcial (reducción > 50%): 84/84 (100%) Supervivencia media: 9,5 meses (DT: 0,4 meses) Reducción de la disfgia (escala grado I disfgia a sólidos- grado IV disfgia total) estadísticamente muy significativa: grado 0-I pre TFD 6 pacientes; post TFD 48 pacientes; grado IV pre TFD 22 pacientes; post TFD 0 pacientes <p>Efectos adversos (n=102 pacientes)</p> <ul style="list-style-type: none"> Reacciones cutáneas por fotosensibilidad leve-moderada: 5/102 (5%) Dolor torácico: 10/102 (9,8%) Estenosis esofágica: 8/102 (7,8%) | No hay datos claros sobre las recurrencias tras remisión completa. |
| Wolfsen et al. 2002 (69) (EEUU) Serie de casos longitudinal | EB con DAG, AC precoz y carcinoma avanzado | Sodio Porfimer | 77 | <ul style="list-style-type: none"> 14 pacientes con EB con DAG, 7 con AC precoz y 51 con carcinoma avanzado | <ul style="list-style-type: none"> TFD, láser KTP combinado con colorante, luz roja, 630 nm, 2 mg/kg sodio porfimer | SD | <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> Complicaciones cutáneas: 22/72 (31%) (20 reacciones de tipo eritema, edema o vesículas, 1 herpes zoster torácico severo, y 1 eritema multiforme) | Estudio de las complicaciones cutáneas de la TFD |
| McCaughan 1999 (65) (EEUU) Serie de casos longitudinal | AC y CE precoz (estado I) y avanzado con o sin ganglios linfáticos regionales | HbD y Sodio Porfimer | 140 | <ul style="list-style-type: none"> Edad media: 68 años 95 AC y 45 CE Indicación: cáncer obstructivo | <ul style="list-style-type: none"> TFD, láser de argón combinado con colorante o láser YAG combinado con colorante, 630 nm, sodio porfimer 60 mg/m² | SD | <p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> Obstrucción Incremento medio en el diámetro de la luz del esófago: 4,9mm (p<0,0001) | |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | N° | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|--|--|-------------|-----|--|---|---------------------|--|----------------------------------|
| Jin et al. 1994 (66) (China) Serie de casos longitudinal | Cáncer avanzado de esófago, cardias y estómago | HpD | 207 | <ul style="list-style-type: none"> 14 Estadio I (13 AC, 1 CE), 23 Estadio II (18 AC, 5 CE), 51 Estadio III (28 AC, 23 CE), 52 Estadio IV (36 AC, 16 CE) Pacientes inoperables por su estado clínico o fracaso de los tratamientos convencionales | <ul style="list-style-type: none"> 2-3 días después de la TFD, endoscopia para retirar el tejido necrótico Sucesivas sesiones de TFD a lo largo del seguimiento en caso de tumor residual | SD | <ul style="list-style-type: none"> En 25 pacientes con obstrucción completa, incremento medio en el diámetro de la luz del esófago: 9,11mm Supervivencia: <ul style="list-style-type: none"> Mediana de supervivencia tras TFD: 6,5 meses Efectos adversos <ul style="list-style-type: none"> Complicaciones pulmonares 4/140 (2,9%) (2 infiltrados, 1 neumonía por aspiración, 1 edema pulmonar) Fistula 4/140 (2,9%) (2 traqueoesofágica, 2 bronquioesofágica) Estenosis 4/140 (2,9%) Reacciones cutáneas por fotosensibilidad leve 8/140 (5,7%) Mortalidad relacionada: 1/140 (0,7%) (sangrado GI tras colocación de stent tras fistula) | No hay datos de efectos adversos |
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> 189 hombres y 18 mujeres Rango de edad: 29-91 años 121 tumores inoperables y 86 recurrentes 45 tumores de esófago, 123 de cardias y 39 de estómago | <ul style="list-style-type: none"> TFD, láser de argón combinado con colorante, 630 nm, HpD 5mg/kg | | <ul style="list-style-type: none"> Efectividad Grupo cáncer de esófago avanzado (n=45): <ul style="list-style-type: none"> Remisión completa (no evidencia histológica de tumor durante al menos 1 mes): 7/45 (15,6%) Remisión parcial (disminución del tamaño tumoral en 50-99% durante al menos 1 mes): 10/45 (22,2%) Remisión leve (disminución del tamaño tumoral en menos del 50% durante al menos 1 mes): 9/45 (20%) | |

| ESTUDIO | TIPO CELULAR | TIPO DE TFD | N° | CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES | CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN | SEGUIMIENTO (meses) | RESULTADOS | COMENTARIOS |
|---|--|-------------|----|--|--|---------------------|--|---|
| Calzavara et al. 1989 (67) (Italia) Serie de casos longitudinal | CE, AC y mioblastoma en esófago, cabeza y cuello y pulmón; precoz y avanzado | Hp y HpD | 37 | <ul style="list-style-type: none"> • 31 hombres y 6 mujeres • Mediana de edad: 62 años • 25 pacientes con carcinoma esofágico: 16 precoz y 10 avanzado • Todos inoperables por comorbilidad o por la extensión de la enfermedad | <ul style="list-style-type: none"> • TFD, láser de argón, 630 nm, Hp 5mg/Kg y HpD 2,5mg/Kg | SD | <ul style="list-style-type: none"> • No remisión (disminución muy leve del tamaño tumoral o aumento del mismo): 19/45 (42,2%) • Efectividad Grupo carcinoma de esófago avanzado (n=10): <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta completa (no evidencia de tumor confirmado con histología): 1/10 (10%) • Respuesta parcial (disminución ≥50% del tumor): 3/10 (30%) • No respuesta (disminución <50% del tumor): 6/10 (60%) • Mediana de supervivencia: 6 meses • Efectos adversos • No efectos adversos | |
| Thomas et al. 1987 (70) (Australia) Serie de casos longitudinal | AC y CE | HpD | 14 | <ul style="list-style-type: none"> • 5 hombres y 9 mujeres • 5 con AC (3 con invasión mediastínica) y 9 con CE (8 con invasión mediastínica) • 7 pacientes con tratamientos previos (4 radioterapia, 3 cirugía) • Todos inoperables por comorbilidad o por el estado del tumor | <ul style="list-style-type: none"> • TFD, láser de argón combinado con colorante láser de vapor de oro, balón inflable, 627-630 nm, dosis media total de luz 168 J/cm² de tumor (rango: 60-337), 2,5 ó 5 mg/kg HpD • Total de sesiones de TFD: 24 (1,7 sesiones por paciente) | SD | <ul style="list-style-type: none"> • Efectividad • Mejora de la disfagia a las 2 semanas (escala 1 obstrucción total-5 normal): 7/14 (50%) de los pacientes mejoraron en al menos un grado su disfagia • Duración de la mejora de la disfagia: mediana 9,5 semanas (rango: 1-28) • Peso al mes: mantenimiento del peso 7/14 (50%), ligera pérdida de peso 7/14 (50%) • Efectos adversos <ul style="list-style-type: none"> • Quemaduras 3/14 (21,4%) • Fiebre transitoria 8/14 (57,1%) • Dolor 3/14 (21,4%) • Mediastinitis 1/14 (7,1%) • Fístula 2/14 (14,3%) • Mortalidad hospitalaria tras el procedimiento: 2/14 (14,3%) | No hay datos claros de efectividad en términos de erradicación de la lesión |

ANEXO IV. TABLAS DE EVIDENCIA DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS SOBRE LA TFD PARA EL TRATAMIENTO DEL ESÓFAGO DE BARRETT (Cont.)

| ESTUDIO | OPCIONES DE LA COMPARACIÓN | MODELO | FUENTE DE LOS DATOS DE EFECTIVIDAD | FUENTE DE LOS DATOS DE COSTES | ESTIMACIÓN DE LOS EFECTOS EN SALUD | RESULTADOS | | COMENTARIO | |
|---|--|----------------------|---|--|---|---|--|---|---|
| | | | | | | Costes | Efectividad | | |
| Comay et al. 2007 (71) (Canadá) Estudio coste-efectividad y coste-utilidad | TFD, esofagotomía y seguimiento endoscópico | Artículos publicados | Modelo de Markov. Cohorte de hombres de 50 años con EB con DAG. Horizonte temporal: 5 años. Tasa de descuento anual para costes y resultados en salud: 3%. Análisis de sensibilidad probabilística. | Fuentes de datos canadienses (Ministerio de Salud de Ontario, Long-term Care Schedule of Benefits) y LHSCCP (London Health Sciences Centre Case Cost Program). Perspectiva del Ministerio de Salud Provincial de Canadá. | AVG y AVAC. Datos de supervivencia obtenidos de la base de datos SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) del Instituto Nacional de Cáncer de Canadá. Utilidades obtenidas de artículos publicados o por consenso de los autores. | TFD: 22381\$ Esofagotomía: 24963\$ Seguimiento endoscópico: 17817\$ | TFD: 18,14 AVG y 17,04 AVAC Esofagotomía: 18,90 AVG y 15,85 AVAC Seguimiento endoscópico: 12,53 AVG y 11,85 AVAC | ICER TFD respecto a seguimiento endoscópico: 814 \$/AVG y 879 \$/AVAC ICER esofagotomía respecto a TFD: 3397 \$/AVG. En cuanto a AVAC, TFD dominante respecto a esofagotomía. | Media de 1,3 sesiones de TFD/paciente. |
| Ragunath et al. 2005 (33) (GB) Ensayo clínico controlado y aleatorizado con estudio coste-efectividad | CAP vs TFD para la ablación de EB con displasia de bajo o alto grado | No existe modelo | Ensayo clínico controlado y aleatorizado en el University Hospital Antrree de Liverpool | Ensayo clínico controlado y aleatorizado en el University Hospital An-tree de Liverpool. Perspectiva del National Health Service de GB | Porcentaje de reducción del EB y pacientes con displasia erradicada o porcentaje de diferencia en pacientes con displasia erradicada | CAP: 1341£ TFD: 2804£ | % de reducción del EB: • A los 4 meses CAP 65% vs TFD 57% • A los 12 meses CAP 56% vs | % de reducción del EB: • A los 4 meses CAP dominante durante 2 días después del tratamiento. En el tratamiento con CAP se | Todos los pacientes tratados con TFD permanecieron ingresados durante 2 días después del tratamiento. En el tratamiento con CAP se |

| ESTUDIO | OPCIONES OBJETO DE LA COMPARACIÓN | MODELO | FUENTE DE LOS DATOS DE EFECTIVIDAD | FUENTE DE LOS DATOS DE COSTES | ESTIMACIÓN DE LOS EFECTOS EN SALUD | RESULTADOS | | COMENTARIO |
|---------|-----------------------------------|--------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|--------------------|---|---|
| | | | | | | Costes | Efectividad | |
| | | | | | | Costes/Efectividad | <p>% de reducción del EB</p> <p>Pacientes con displasia erradicada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A los 4 meses CAP 62% vs TFD 77% • A los 12 meses CAP 67% vs TFD 77% | <p>administraron una media de 5 sesiones/ paciente, mientras que no menciona sesiones adicionales en el caso de TFD.</p> <p>Sólo menciona análisis de sensibilidad cuando emplea % de reducción del EB como medida del efecto.</p> <p>administraron una media de 5 sesiones/ paciente, mientras que no menciona sesiones adicionales en el caso de TFD.</p> <p>Sólo menciona análisis de sensibilidad cuando emplea % de reducción del EB como medida del efecto.</p> |

| ESTUDIO | OPCIONES OBJETO DE LA COMPARACIÓN | MODELO | FUENTE DE LOS DATOS DE EFECTIVIDAD | FUENTE DE LOS DATOS DE COSTES | ESTIMACIÓN DE LOS EFECTOS EN SALUD | RESULTADOS | | COMENTARIO | |
|---|---|--|--|---|--|--|--|--|--|
| | | | | | | Costes | Efectividad | | |
| Vij et al. 2004 (72) (EEUU) Estudio coste-utilidad | Esofagueotomía, seguimiento endoscópico. TFD con seguimiento endoscópico posterior, TFD con eso-fagueotomía posterior si DAG residual | Árbol de decisión y Modelo de Markov. Cohorte de hombres blancos de 55 años con EB con DAG. Horizonte temporal: hasta la muerte del paciente. Tasa de descuento anual para costes y resultados en salud: 3% Análisis de sensibilidad | Artículos publicados (búsqueda en MEDLINE 1070-2003). Series de casos y 1 ensayo clínico que compara TFD vs seguimiento. Para las variables clave, medida combinada a partir de los distintos estudios | Centres for Medicare and Medicaid Services de EEUU Perspectiva del financiador de servicios sanitarios | AVAC Utilidades obtenidas de artículos publicados o por consenso de los autores | Esofagueotomía: 24045\$ Seguimiento: 28850 TFD con eso-fagueotomía posterior si DAG residual TFD con seguimiento posterior: 47300 | Esofagueotomía: 11,817 AVAC Vigilancia: 11,819 AVAC TFD con eso-fagueotomía posterior si DAG residual: 12,243 AVAC TFD con seguimiento posterior: 12,307 AVAC | Estrategia más útil: ablación endoscópica posterior. ICER respecto a eso-fagueotomía: 47410 \$/AVAC. ICER respecto a seguimiento endoscópico: 37807 \$/AVAC. ICER respecto a TFD con eso-fagueotomía posterior si DAG residual: 27734 \$/AVAC. | Hasta 3 tratamientos de TFD si ablación incompleta. En el análisis de sensibilidad la TFD se mantuvo coste-efectiva incluso en condiciones |
| Shaheen et al. 2004 (8) (EEUU) Estudio coste-utilidad | No seguimiento, endoscópico, eso-fagueotomía, ablación endoscópica con TFD | Árbol de decisión y Modelo de Markov. Caso base: hombre blanco de 50 años con EB con DAG. Horizonte temporal: hasta la muerte del paciente. | Artículos publicados | Centres for Medicare and Medicaid Services de EEUU y artículos publicados Perspectiva del financiador de servicios sanitarios | AVAC Utilidades obtenidas de artículos publicados y de un grupo de 56 pacientes con EB | No seguimiento: 7485\$ Seguimiento endoscópico: 34724\$ Esofagueotomía: 34857\$ Ablación endoscópica con TFD: 41998\$ | No seguimiento: 13,90 AVAC Seguimiento endoscópico: 14,96 AVAC Esofagueotomía: 14,89 AVAC Ablación endoscópica con TFD: 15,51 AVAC | Estrategia más útil: ablación endoscópica con TFD. ICER respecto al no seguimiento: 21009 €/AVAC. ICER respecto al seguimiento endoscópico: 10844 €/AVAC. | |

| ESTUDIO | OPCIONES OBJETO DE LA COMPARACIÓN | MODELO | FUENTE DE LOS DATOS DE EFECTIVIDAD | FUENTE DE LOS DATOS DE COSTES | ESTIMACIÓN DE LOS EFECTOS EN SALUD | RESULTADOS | | COMENTARIO |
|--|---|--|------------------------------------|--|--|---|---|---|
| | | | | | | Costes | Efectividad | |
| Hur et al. 2003 (73) (EEUU) Estudio coste-utilidad | Seguimiento endoscópico, esofagectomía, TFD | Tasa de descuento anual para costes y resultados en salud: 3% Análisis de sensibilidad univariante | Artículos publicados | Health Care Financing Administration de EEUU y artículos publicados de la Perspectiva de la sociedad | AVAC Utilidades obtenidas de artículos publicados (al no disponer de ninguna estimación publicada de calidad de vida después de la TFD, no se realizó el ajuste por calidad de vida en el análisis del caso base, pero sí en el análisis de sensibilidad) | Seguimiento endoscópico: 9,96 AVAC Esofagectomía: 9,44 AVAC TFD: 11,61 AVAC | Coste/Efectividad a la esofagectomía: 9444 €/AVAC | muy desfavorables (TFD muy cara y muy poco efectiva) |
| | | Modelo de Markov. Caso base: hombre de 55 años con EB con DAG Horizonte temporal: hasta la muerte del paciente. Tasa de descuento anual para costes y AVAC: 3% Análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulación de Monte Carlo. | Artículos publicados | Health Care Financing Administration de EEUU y artículos publicados de la Perspectiva de la sociedad | AVAC Utilidades obtenidas de artículos publicados (al no disponer de ninguna estimación publicada de calidad de vida después de la TFD, no se realizó el ajuste por calidad de vida en el análisis del caso base, pero sí en el análisis de sensibilidad) | Seguimiento endoscópico: 9,96 AVAC Esofagectomía: 9,44 AVAC TFD: 11,61 AVAC | Coste/Efectividad Estrategia más útil: TFD. ICER respecto al seguimiento endoscópico: 12364 \$/AVAC. ICER respecto a la esofagectomía: 3272 \$/AVAC. | En el análisis de sensibilidad los resultados únicamente se mostraron sensibles a cambios en la calidad de vida a largo plazo tras la TFD |

Bibliografía

1. WHO Revised Global Burden of Disease 2002 Estimates. Disponible en www.who.int/healthinfo/bodestimates (Acceso 20/06/08)
2. Pera M, Pera M. Recent changes in epidemiology of esophageal cancer. *Surg Oncol* 2001; 10(3):81-90.
3. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez B, Hernández V, Lope V et al. Situación del cáncer en España: incidencia. *Anales Sis San Navarra* 2004; 27(2):165-173.
4. Pera M, Manterola C, Vidal O, Grande L. Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2005; 92(3):151-9.
5. Conio M, Cameron AJ, Chak A, Blanchi S, Filiberto R. Endoscopic treatment of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's oesophagus. *Lancet Oncol* 2005; 6(5):311-21.
6. Bonino JA, Sharma P. Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22(4):406-11.
7. Bergman J. Endoscopic treatment of high-grade intraepithelial neoplasia and early cancer in Barrett oesophagus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(6):889-907.
8. Shaheen NJ, Inadomi JM, Overholt BF, Sharma P. What is the best management strategy for high grade dysplasia in Barrett's oesophagus? A cost-effectiveness analysis. *Gut* 2004; 53 (12):1736-44.
9. Maziak DE, Markman BR, MacKay JA, Evans WK. Photodynamic Therapy in Nonsmall Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(4):1484-91.
10. Loewen GM, Pandey R, Bellnier D, Henderson B, Dougherty T. Endobronchial Photodynamic Therapy for Lung Cancer. *Lasers Surg Med* 2006; 38(5):364-70.
11. Chen M, Pennathur A, Luketich JD. Role of Photodynamic Therapy in Unresectable Esophageal and Lung Cancer. *Lasers Surg Med* 2006; 38(5):396-402.
12. Wolfsen HC. Present status of photodynamic therapy for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(3):189-202.
13. Pech O, Gossner L, May A, Ell C. Management of Barrett's oesophagus, dysplasia and early adenocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15(2):267-84.
14. Sreedharan A, Wortley S, Everett SM, Harris K, Crellin A, Lilleyman J et al. Interventions for Dysphagia in Oesophageal Cancer (Protocol). The Cochrane Collaboration 2008.
15. Wong A, Goh J, Fitzgerald R. Treatment of Barrett's Oesophagus (Protocol). The Cochrane Collaboration 2008.
16. Colina F, López G, Ibarrola C. Protocolo e información sistematizada para los estudios histopatológicos relacionados con el carcinoma esofágico. *Rev Esp Patol* 2004; 37(4):369-82.
17. Guyatt GH, Sackett DL and Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993; 270:2598-2601.
18. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA* 1994; 272(17):1367-71.
19. Photodynamic therapy – Summary. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. 1994.
20. Porfimer sodium photodynamic therapy for high-grade dysplasia of Barrett's oesophagus - horizon scanning review. Birmingham: National Horizon Scanning Centre. 2003.
21. Photodynamic therapy for Barrett's oesophagus and oesophageal cancer. Lansdale: HAYES, Inc. 2001.
22. Mad P, Wild C. Photodynamic therapy for the treatment of malignant stenosis in the alimentary tract. HTA in hospitals. Wien: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment. 2007.
23. Photodynamic therapy for high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. London: National Institute for Clinical Excellence. 2004.
24. Photodynamic therapy for early-stage oesophageal cancer. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. 2006.

25. Palliative photodynamic therapy for advanced oesophageal cancer. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. 2007.
26. Photodynamic therapy for head and neck, tracheobronchial, and esophageal cancer. Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement. 2002.
27. Erickson L. Assessment of photodynamic therapy using porfimer sodium for esophageal, bladder and lung cancers. Montreal: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante. 2004.
28. Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK, Canto MI, Burdick S, Haggitt RC, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(4):488-98.
29. Ackroyd R, Brown NJ, Davis MF, Stephenson TJ, Marcus SL, Stoddard CJ, et al. Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's oesophagus: a prospective, double blind, randomised, placebo controlled trial. *Gut* 2000; 47(5):612-7.
30. Overholt BFW. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(3):460-68.
31. Hage M, Siersema PD, Vissers KJ, Dinjens WN, Steyerberg EW, Haringsma J, et al. Genomic analysis of Barrett's esophagus after ablative therapy: persistence of genetic alterations at tumor suppressor loci. *Int J Cancer* 2006; 118(1):155-60.
32. Hage M, Siersema PD, Vissers KJ, Steyerberg EW, Haringsma J, Kuipers EJ, et al. Molecular evaluation of ablative therapy of Barrett's oesophagus. *J Pathol* 2005; 205(1):57-64.
33. Ragnunath K, Krasner N, Raman VS, Haqqani MT, Phillips CJ, Cheung I, et al. Endoscopic ablation of dysplastic Barrett's oesophagus comparing argon plasma coagulation and photodynamic therapy: a randomized prospective trial assessing efficacy and cost-effectiveness. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(7):750-8.
34. Hage M, Siersema PD, Van Dekken H, Steyerberg EW, Haringsma J, Van de Vrie W et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy versus argon plasma coagulation for ablation of Barrett's oesophagus: a randomised trial. *Gut* 2004;53(6):785-90.
35. Kely CJ, Ackroyd R, Brown NJ, Stephenson TJ, Stoddard CJ, Reed MW, et al. Endoscopic ablation of Barrett's oesophagus: a randomized-controlled trial of photodynamic therapy vs. argon plasma coagulation. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(11-12):1289-96.
36. Reed MFT. Surgical treatment of esophageal high-grade dysplasia. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(4):1110-5.
37. Panjehpour M, Overholt BE, Phan MN, Haydek JM. Optimization of light dosimetry for photodynamic therapy of Barrett's esophagus: Efficacy vs. incidence of stricture after treatment. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(1):13-18.
38. May A, Gossner L, Pech O, Fritz A, Gunter E, Mayer G, et al. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(10):1085-91.
39. Corti L, Skarlatos J, Boso C, Cardin F, Kosma L, Koukourakis MI, et al. Outcome of patients receiving photodynamic therapy for early esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(2):419-24.
40. Sibille A, Lambert R, Souquet JC, Sabben G, Descos F. Long-term survival after photodynamic therapy for esophageal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108(2):337-44.
41. Calzavara F, Tomio L, Corti L, Zorat PL, Barone I, Peracchia A et al. Oesophageal cancer treated by photodynamic therapy alone or followed by radiation therapy. *J Photochem Photobiol B* 1990;6(1-2):167-74.
42. Hayata Y, Kato H, Furuse K, Kusunoki Y, Suzuki S, Mimura S. Photodynamic therapy of 168 early stage cancers of the lung and oesophagus: A Japanese multi-centre study. *Lasers Med Sci* 1996;11(4):255-9.
43. Yano T, Muto M, Minashi K, Ohtsu A, Yoshida S. Photodynamic therapy as salvage treatment for local failures after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(1):31-6.
44. Moghissi K, Dixon K. Photodynamic therapy (PDT) in esophageal cancer: a surgical view of its indications based on 14 years experience. *Technol Cancer Res Treat* 2003; 2(4):319-26.

45. Foroulis CN, Thorpe JA. Photodynamic therapy (PDT) in Barrett's esophagus with dysplasia or early cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29(1):30-4.
46. Maunoury V, Mordon S, Bulois P, Mirabel X, Hecquet B, Mariette C. Photodynamic therapy for early oesophageal cancer. *Dig Liver Dis* 2005;37(7):491-5.
47. Yachimski P, Puricelli WP, Nishioka NS. Patient Predictors of Esophageal Stricture Development After Photodynamic Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(3):302-8.
48. Wolfsen HC, Hemminger LL, Wallace MB, DeVault KR. Clinical experience of patients undergoing photodynamic therapy for Barrett's dysplasia or cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(10):1125-31.
49. Radu A, Grosjean P, Fontollet C, Wagnieres G, Woodtli A, Van den Bergh H et al. Photodynamic therapy for 101 early cancers of the upper aerodigestive tract, the esophagus, and the bronchi: A single-institution experience. *Diagn Ther Endosc* 1999;5(3):145-54.
50. Savary JF, Grosjean P, Monnier P, Fontollet C, Wagnieres G, Braichotte D et al. Photodynamic therapy of early squamous cell carcinomas of the esophagus: A review of 31 cases. *Endoscopy* 1998;30(3):258-65.
51. Spinelli P, Mancini A, Dal FM. Endoscopic treatment of gastrointestinal tumors: indications and results of laser photocoagulation and photodynamic therapy. *Semin Surg Oncol* 1995; 11(4):307-18.
52. Hochain P, Ducrotte P, Paillot B, Touchais J, Thorel J, Petit A et al. Photodynamic therapy small esophageal squamous cell carcinomas: An alternative? *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16(6-7):552-7.
53. Craig C, Gray J, Macpherson M, Hodgson H, Zammit M, Fullarton G. Porfimer sodium photodynamic therapy in the treatment of early oesophageal carcinoma. *Photodiagn Photodyn Ther* 2007; 4:244-48.
54. Lovat LB, Jamieson NF, Novelli MR, Mosse CA, Selvasekar C, Mackenzie GD, et al. Photodynamic therapy with m-tetrahydroxyphenyl chlorin for high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's columnar lined esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(4):617-23.
55. Grosjean P, Savary JF, Wagnieres GA, Mizeret J, Woodtli A, Theumann JF et al. Tetra(m-hydroxyphenyl)chlorin clinical photodynamic therapy of early bronchial and oesophageal cancers. *Lasers Med Sci* 1996;11(4):227-35.
56. Savary JF, Monnier P, Fontollet C, Mizeret J, Wagnieres G, Braichotte D, et al. Photodynamic therapy for early squamous cell carcinomas of the esophagus, bronchi, and mouth with m-tetra (hydroxyphenyl) chlorin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123(2):162-8.
57. Gossner L, May A, Sroka R, Stolte M, Hahn EG, Ell C, et al. Photodynamic destruction of high grade dysplasia and early carcinoma of the esophagus after the oral administration of 5-aminolevulinic acid. *Cancer* 1999; 86(10):1921-8.
58. Tan WC, Fulljames C, Stone N, Dix AJ, Shepherd N, Roberts DJ et al. Photodynamic therapy using 5-aminolaevulinic acid for oesophageal adenocarcinoma associated with Barrett's metaplasia. *J Photochem Photobiol B* 1999;53(1-3):75-80.
59. Zhang N, Zhu Y, Pan W, Ma W, Shao A. Photodynamic therapy combined with local chemotherapy for the treatment of advanced esophagocardiac carcinoma. *Photodiagn Photodyn Ther* 2007;4(1):60-4.
60. Heier SK, Rothman KA, Heier LM, Rosenthal WS. Photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: light dosimetry and randomized comparison with Nd:YAG laser therapy. *Gastroenterology* 1995; 109(1):63-72.
61. Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE, Mccaughan J, Gerdes H, Overholt BF et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd: YAG laser for palliation of esophageal cancer: A multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1995;42(6):507-12.
62. Matzi V, Maier A, Sankin O, Lindenmann J, Rehak P, Smolle-Jüttner FM. 5-Aminolaevulinic acid compared to polyhematoporphyrin photosensitization for photodynamic therapy of malignant bronchial and esophageal stenosis: Clinical experience. *Photodiagn Photodyn Ther* 2004;1(2):137-43.
63. Maier A, Tomaselli F, Matzi V, Rehak P, Pinter H, Smolle-Juttner FM, et al. Does new photosensitizer improve photodynamic therapy in advanced esophageal carcinoma? *Lasers Surg Med* 2001; 29(4):323-7.

64. Litle VR, Luketich JD, Christie NA, Buenaventura PO, velo-Rivera M, McCaughan JS, et al. Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(5):1687-92.
65. McCaughan J. Photodynamic therapy for obstructive esophageal malignancies. *Diagn Ther Endosc* 1999; 5(3):167-74.
66. Jin M, Yang B, Zhang W, Wang Y. Photodynamic therapy for upper gastrointestinal tumours over the past 10 years. *Semin Surg Oncol* 1994; 10(2):111-3.
67. Calzavara F, Tomio L, Norberto L, Peracchia A, Corti L, Zorat PL et al. Photodynamic therapy in the treatment of malignant tumours of the upper aerodigestive tract. *Lasers Med Sci* 1989;4(4):279-84.
68. Luketich JD, Christie NA, Buenaventura PO, Weigel TL, Keenan RJ, Nguyen NT, et al. Endoscopic photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: 77 cases over a 2-year period. *Surg Endosc* 2000; 14(7):653-7.
69. Wolfsen HC, Ng CS. Cutaneous consequences of photodynamic therapy. *Cutis* 2002; 69(2):140-2.
70. Thomas RJ, Abbott M, Bhathal PS, St John DJ, Morstyn G. High-dose photoirradiation of esophageal cancer. *Ann Surg* 1987; 206(2):193-9.
71. Comay D, Blackhouse G, Goeree R, Armstrong D, Marshall JK. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with high grade dysplasia: A cost-effectiveness analysis. *Can J Gastroenterol* 2007; 21(4):217-22.
72. Vij R, Triadafilopoulos G, Owens DK, Kunz P, Sanders GD. Cost-effectiveness of photodynamic therapy for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(5):739-56.
73. Hur C, Nishioka NS, Gazelle GS. Cost-effectiveness of photodynamic therapy for treatment of Barrett's esophagus with high grade dysplasia. *Dig Dis Sci* 2003; 48(7):1273-83.



9788445113250

P.V.P.: 10 euros