

Efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica en cáncer de piel no melanoma

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

UETS 2007/12



Efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica en cáncer de piel no melanoma

Photodynamic therapy
effectiveness and safety in
nonmelanoma skin cancer

Efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica en el cáncer de piel no melanoma = Photodynamic Therapy Effectiveness and Safety in Nonmelanoma Skin Cancer / Ana Gil Luciano, Mercedes Reza Goyanes, Juan Antonio Blasco Amaro. – Madrid : Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo, 2009.

82 p.: 24 cm + 1 CD. – (Informes, estudios e investigación ; UETS 2007/12)

NIPO: 477-09-031-9

ISBN: 978-84-451-3249-4

Tecnología sanitaria

Cáncer de piel

Fotoquimioterapia



Autoría: Ana Gil Luciano, Mercedes Reza Goyanes y Juan Antonio Blasco Amaro.

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

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: 978-84-451-3249-4

NIPO: 477-09-031-9

Depósito Legal: M-34956-2009

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: Gil Luciano A, Reza Goyanes M, Blasco Amaro JA. Efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica en el cáncer de piel no melanoma. 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 2007/12.

Efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica en cáncer de piel no melanoma

Photodynamic therapy effectiveness and safety in nonmelanoma skin cancer

Índice

I. Abreviaturas	7
II. Resumen	9
III. Summary	13
IV. Introducción	15
IV1. Cáncer de piel no melanoma	15
IV2. Descripción de la tecnología: terapia fotodinámica	18
V. Objetivos	21
VI. Metodología	23
VI1. Búsqueda bibliográfica	23
VI2. Criterios de selección de estudios	24
VI3. Lectura crítica de los estudios seleccionados	25
VI4. Extracción de datos	25
VII. Análisis de la evidencia	27
VII1. Informes de evaluación y revisiones sistemáticas	28
VII2. Estudios primarios	29
VII2.1. Efectividad en Tratamiento de Carcinoma Basocelular	30
VII2.2. Efectividad en Tratamiento de Carcinoma Escamocelular	37
VII2.3. Seguridad	38
VII3. Estudios en proceso	40
VII. Discusión	41
IX. Conclusiones	45
X. Anexos	47
X1. Anexo 1. Estudios incluidos	47
X2. Anexo 2. Estudios excluidos	80
XI. Bibliografía	81

Abreviaturas

5-ALA: ácido 5-aminolevulínico
CBC: carcinoma basocelular
CBEC: carcinoma basal escamocelular
CEC: carcinoma escamocelular
MAL: metil aminolevulinato
OR: odds ratio
TFD: terapia fotodinámica
DMSO: dimetilsulfóxido
EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

Resumen

Título: Efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica en cáncer de piel no melanoma

Autores: Ana Gil, Mercedes Reza, Juan Antonio Blasco

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: 82

Referencias: 63

Tipo de tecnología: Tratamiento combinado

Palabras clave: Terapia fotodinámica; Agentes fotosensibilizantes, Cáncer de piel, Carcinoma escamocelular, Carcinoma basocelular, Resultados tratamiento, Revisión, Humano.

Introducción: El cáncer de piel no melanoma es el tumor maligno más frecuente en población de piel blanca, con una incidencia en aumento a lo largo de los últimos años. Engloba principalmente dos tipos de tumores: el carcinoma basocelular y el carcinoma escamocelular. El carcinoma basocelular es un tumor epidérmico de crecimiento lento, localmente invasivo que rara vez metastatiza. El carcinoma escamocelular es un tumor que se origina en los queratinocitos de la epidermis y que puede ser localmente invasivo y tener capacidad para metastatizar. Actualmente el principal tratamiento de estos tumores es la cirugía, aunque existen otros tratamientos no quirúrgicos como la terapia fotodinámica (TFD). La TFD consiste en la administración de un agente fotosensibilizante que se acumula selectivamente en las células tumorales. Tras la activación de este agente mediante una fuente de luz con una longitud de onda y dosis determinadas se produce necrosis y apoptosis de las células en las que se encuentren. Los agentes fotosensibilizantes utilizados en esta terapia pueden ser de administración sistémica o de administración tópica. La TFD es una terapia innovadora en el tratamiento del carcinoma de piel no melanoma cuyo uso está aumentando en los últimos años. El objetivo de este trabajo es evaluar la efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica en el tratamiento del carcinoma de piel no melanoma.

Métodos: Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica. Se realizó una búsqueda exhaustiva para localizar informes de evaluación, revisiones sistemáticas y estudios primarios en bases de datos electrónicas (HTA, NHS EED, DARE, Cochrane Plus Library, Medline,

Embase, Pascal Biomed, Cinahl y ISI Proceedings (en ISI Web of Knowledge)). También se buscaron estudios en marcha en los registros de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov y Current-Controlled Trials.

Se incluyeron estudios que evaluaban eficacia, efectividad o seguridad de la TFD en pacientes con carcinoma escamocelular o basocelular. No se utilizaron límites en la búsqueda de estudios. Se evaluó la calidad de los estudios incluidos utilizando un checklist. Se extrajeron los datos más importantes de los estudios, necesarios para evaluar la calidad de los mismos y sus resultados. Se realizó una síntesis narrativa de la evidencia encontrada en los estudios.

Resultados: Se han encontrado cinco revisiones sistemáticas o informes de evaluación y 39 estudios primarios que cumplían los criterios de selección. Se han encontrado únicamente dos series de casos que evalúen este tratamiento en pacientes con lesiones de carcinoma escamocelular. El resto de estudios, 5 de ellos ensayos clínicos, evalúan la TFD en el cáncer basocelular.

Existe heterogeneidad entre los estudios, con diferentes tipos de lesiones, pacientes, y esquemas terapéuticos. La evidencia encontrada sobre terapia fotodinámica en el carcinoma de piel no melanoma es poco consistente. La mayor parte de los estudios encontrados presentan una calidad metodológica media-baja y son esencialmente estudios no comparativos.

Los ensayos clínicos seleccionados muestran peores resultados de la terapia fotodinámica frente a la cirugía en el tratamiento del cáncer basocelular nodular, y peores o iguales resultados frente a la crioterapia en el tratamiento de cáncer basocelular superficial, aunque los resultados estéticos obtenidos con la terapia fotodinámica son mejores en ambos casos. Las series de casos, no presentan resultados a medio-largo plazo, que son los de mayor relevancia clínica dadas las características de estos tumores. Los resultados estéticos descritos en las series de casos son favorables para la terapia fotodinámica en comparación con otros tratamientos. La TFD sistémica no parece ser más efectiva que la TFD tópica en el tratamiento del carcinoma basocelular, y presenta más efectos adversos.

El tratamiento de las lesiones de cáncer escamocelular mediante esta tecnología, presenta una evidencia escasa, ya que sólo se han localizado dos series de casos.

En cuanto a la seguridad de la tecnología, en la TFD sistémica la principal limitación es la fotosensibilidad que existe hasta varias semanas después del tratamiento. En los estudios sobre TFD tópica, no se refieren efectos adversos graves ni sistémicos. En cuanto a efectos locales y de intensidad leve o moderada, los más frecuentes son el dolor, sensación de quemazón, ardor y eritema.

Conclusión: En las lesiones de carcinoma basocelular superficial, los resultados estéticos, son mejores tras la terapia fotodinámica tópica que tras crioterapia, pero no hay evidencia sobre qué tratamiento es mejor en la remisión de las lesiones.

No hay evidencia suficiente sobre la efectividad de la TFD en las lesiones de carcinoma basocelular nodular, los estudios muestran mejores resultados clínicos para la cirugía en comparación con la TFD tópica.

Con respecto a la aplicación de la terapia fotodinámica en pacientes con carcinoma escamocelular de la piel, no se ha encontrado evidencia científica suficiente para recomendar su utilización.

La principal complicación cuando se utiliza la TFD de forma sistémica es la fotosensibilidad, mientras que en la TFD tópica no se refieren efectos adversos graves ni sistémicos, únicamente complicaciones locales, habitualmente de intensidad leve o moderada.

Revisión externa: No.

Summary

Title: Photodynamic therapy effectiveness and safety in nonmelanoma skin cancer.

Autors: Ana Gil, Mercedes Reza, Juan Antonio Blasco.

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: 82

References: 63

Technology: Combined Modality Therapy

Mesh terms: Photochemotherapy; Photosensitizing Agents; Skin Neoplasms; Carcinoma, Squamous Cell; Carcinoma, Basal Cell; Treatment outcome, Review; Human.

Introduction: Nonmelanoma skin cancer is the most frequent malignant tumour within white skin population. Its incidence has increased in the last years. It includes mainly two types of tumours: basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Basal cell carcinoma is a low growth skin tumour, locally invasive that rarely metastasizes. Squamous cell carcinoma originates in epidermal keratinocytes, it can be locally invasive and can metastasize. At present surgery is the main therapy for these tumours, however, there are another non-surgery therapies as photodynamic therapy (PDT). 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 administration of photosensitizing agents can be systemic or local. PDT is an innovative therapy with increasing use in the last years. The main of this review is to assess the effectiveness and safety of PDT in the treatment of nonmelanoma skin cancer.

Methods: A systematic review of the literature was performed. Comprehensive electronic search strategies were developed to find health technology assessment reports, systematic reviews and primary studies in a range of database (HTA, NHS EED, DARE, Cochrane Plus Library, Medline, Embase, Pascal Biomed, Cinahl and ISI Proceedings (ISI Web of Knowledge)). Ongoing trials were also searched in ClinicalTrials.gov and Current-Controlled Trials. Studies assessing efficacy, effectiveness or safety of PDT in patients with escamocelular and basocelular cancer were eligible for the review. Limits

were not applied to the literature searching. The quality of the studies was evaluated using a check-list. The most important data were extracted from the studies in order to assess their quality and results. Evidence of technology efficacy and safety was synthesized in a narrative way.

Resultados: Five systematic reviews and 39 primary studies fulfilling selection criteria were identified. Only two case-series reports assessing PDT in squamous cell carcinoma were identified. The other studies assessed PDT in basal cells carcinoma, 5 of them were clinical controlled trials.

Studies showed notable heterogeneity with respect to the kind of tumours, patients and therapeutic schedules. The evidence about PDT in nonmelanoma skin cancer is not sound. Most of the identified studies have medium-low methodological quality and they are basically non-comparative studies.

Clinical trials showed worst results for the PDT compared with surgery for the treatment of nodular basal cell carcinoma, and worst or equal results compared with cryotherapy for the treatment of superficial basal cell carcinoma. However the cosmetic results were better with PDT for both comparisons. Case-series reports did not show medium-long term results and these are the results with more clinical relevance because of the characteristics of these tumours. The case-series studies showed better cosmetic results for the PDT compared with other therapies. Systemic PDT is not more effective than topical PDT for the treatment of basal-cell carcinoma and it causes more adverse events.

The treatment of squamous cell carcinoma with PDT has low evidence. Only two case-series reports have been identified.

The main limitation for systemic PDT is the photosensitivity, presented during several weeks after treatment. Studies about topical PDT did not report systemic or serious adverse events. The most frequent mild-moderate local effects were pain, sensation of burning and erythema.

Conclusión: Cosmetic results in superficial basal cell carcinoma lesions were better after topical PDT compared with cryotherapy. However there is not evidence about which is the best treatment for the lesions remission.

There is not enough evidence about PDT effectiveness in nodular basal cell carcinoma lesions. Studies showed better clinical results for surgery compared with topical PDT.

With respect to PDT use in patients with squamous cell carcinoma, scientific evidence has not been found to recommend that application.

The main complication of systemic PDT is photosensitivity. Neither serious nor systemic adverse events have been reported after topical PDT, only mild or moderate local reactions have been described.

Peer review process: No

Introducción

El cáncer de piel no melanoma es el tumor maligno más frecuente en población de piel blanca, con una incidencia en aumento a lo largo de los últimos años. Engloba principalmente dos tipos de tumores: el carcinoma basocelular (CBC) y el carcinoma escamocelular (CEC).

El CBC es un tumor epidérmico de crecimiento lento, localmente invasivo que rara vez metastatiza. El CEC es un tumor que se origina en los queratinocitos de la epidermis, y que puede ser localmente invasivo y tener capacidad para metastatizar.

La importancia del carcinoma de piel no melanoma radica en su elevada frecuencia, con tendencia creciente, y en una morbilidad destacable; que lo convierten en un tumor maligno de relevancia en Salud Pública.

Cáncer de piel no melanoma

Frecuencia

La incidencia de estos tumores es difícil de determinar. Son muy frecuentes, sin embargo rara vez son graves, por lo que los registros de incidencia varían ampliamente dependiendo del acceso a la información de Atención Especializada Ambulatoria y Atención Primaria. En la mayoría de registros nacionales de cáncer se excluyen. A su vez, otras fuentes de variabilidad entre registros pueden ser la posibilidad de incluir el primer episodio de un paciente o todos los episodios, o la recogida de datos con la exclusión del CBC y el CEC ¹.

En España, los datos disponibles que se han hallado pertenecen al informe de la OMS “Cancer Incidence in the Five Continents” ¹, donde se presenta la incidencia de algunas regiones del país, incluyendo los dos principales tumores (CBC y CEC) excepto en los datos de Murcia, que no incluye CBC (Tabla 1).

Tabla 1. Incidencia de cáncer de piel no melanoma ajustada por edad, distribuida por sexo (Continuación)

	Incidencia ajustada por edad en hombres (por 100.000 hab.)	Incidencia ajustada por edad en mujeres (por 100.000 hab.)
Girona	67,4	45,6
Granada	68,2	42,4
Mallorca	100,8	72
Murcia*	20	8,4
Navarra	70,4	52,5
Tarragona	67,3	48,8
Zaragoza	39,8	22,5

*No incluye carcinoma basocelular de la piel.

Fuente: Cancer Incidence in the Five Continents. Volume VIII ¹

Australia es el país con mayor incidencia de cáncer de piel del mundo. Un estudio nacional realizado en 2002 refiere una incidencia de cáncer de piel no melanoma ajustada por edad de 1170 casos por 100.000 habitantes, 884 casos de carcinoma basocelular por 100.000 habitantes y 387 casos de carcinoma escamocelular por 100.000 habitantes ².

En países europeos, la incidencia también es elevada. En Reino Unido en 2004 se diagnosticaron más de 72,000 casos nuevos de cáncer de piel no melanoma, pero se estima que este dato es inferior a la realidad, por las dificultades en el registro comentadas anteriormente ³.

En Estados Unidos, la mayoría de registros de cáncer nacionales y estatales no incluyen este tipo de tumores, pero se estima que en 2008 habrá un millón de nuevos casos de carcinoma de piel no melanoma ⁴.

En la población general, la incidencia de CBC es mayor que la de CEC, correspondiendo aproximadamente el 75% de los tumores de piel no melanoma a CBC, frente al 20% correspondiente a CEC.

Factores de riesgo

Este tipo de carcinoma es más frecuente en población de edad avanzada, así como en hombres ⁵. Habitualmente las lesiones se encuentran en regiones fotoexpuestas del cuerpo.

Como principal factor de riesgo conocido, se encuentra la exposición a radiación ultravioleta. Las personas con piel fotosensible, la exposición solar y presentar historia de quemaduras solares, principalmente durante la infancia, se consideran factores de riesgo ⁶.

A su vez, en los últimos años se están estableciendo como factores de riesgo la utilización de cabinas de bronceado con rayos UVA, así como las terapias de luz UV (PUVA, radiación UVA con psoralenos) para el tratamiento de algunas patologías dermatológicas ⁶.

Los pacientes con inmunosupresión crónica, como los pacientes trasplantados, presentan una incidencia aumentada de carcinomas de piel no melanoma, siendo en este grupo de población más frecuente el CEC. A su vez, los tumores que presentan son más agresivos que en la población general ⁶.

Existen además individuos con predisposición genética a este tipo de tumores, como el síndrome del CBC nevoide (síndrome de Gorlin).

Presentación clínica y evolución

El carcinoma basocelular suele presentarse como áreas de crecimiento planas, pálidas y firmes o como áreas rosáceas o rojizas que pueden sangrar con facilidad. Existen dos variantes principales: superficial y nodular.

El carcinoma escamocelular puede presentarse como un crecimiento sobreelevado de la piel con superficie rugosa; o como áreas planas rojizas. Existen dos principales lesiones precursoras de carcinoma escamocelular: queratosis actínica y enfermedad de Bowen. Se estima que entre el 0,025% y el 20% de las lesiones de queratosis actínica y entre el 4-6% de las lesiones de enfermedad de Bowen progresan a CEC ⁵.

A su vez, otra forma de presentación que puede encontrarse en ambos carcinomas es una úlcera sin datos de curación ⁴.

En cuanto a su capacidad de extensión local y a distancia, el CBC es un tumor de crecimiento lento que muy rara vez se disemina y metastatiza, pero sí puede crecer localmente e invadir estructuras más profundas ⁷.

En cambio, la probabilidad de diseminación y metástasis es mayor en el CEC. En general, la probabilidad de metástasis a 5 años en el CEC es de 3-5%. Entre los factores que aumentan este riesgo encontramos los CEC que aparecen en úlceras crónicas o cicatrices de quemaduras y los pacientes con inmunosupresión crónica. Aquellos individuos que ya han tenido un tumor escamocelular tienen más probabilidades de presentar nuevos tumores, y con mayor riesgo de metástasis que la población general. La diseminación comienza en los ganglios linfáticos regionales y prosigue vía linfática y sanguínea a otras regiones del organismo ⁵.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de las lesiones se apoya habitualmente en un diagnóstico histológico mediante biopsia de la lesión. En ocasiones el diagnóstico se realiza tras la excisión completa del tumor ⁸.

Tratamiento del carcinoma de piel no melanoma

Existen varias opciones de tratamiento para estos tumores. En este tipo de carcinoma, al tener buen pronóstico, no sólo se valora como resultado la remisión de las lesiones y la ausencia de recurrencia, sino también los resultados estéticos y funcionales del tratamiento.

Las lesiones de gran tamaño (por ejemplo con un diámetro mayor de 2 cm) o lesiones en la región de la cara (principalmente zona media) pueden suponer dificultades a la hora del tratamiento ⁹.

Actualmente el principal tratamiento es la cirugía; existen dos modalidades quirúrgicas principales: cirugía micrográfica de Mohs y excisión quirúrgica simple.

Existen a su vez tratamientos no quirúrgicos como la radioterapia, crioterapia, electrocuretaje, quimioterapia tópica (5-fluoracilo), terapia con imiquimod o la terapia fotodinámica.

Descripción de la tecnología: terapia fotodinámica

La fotoquimioterapia, es una modalidad de tratamiento que consiste en la combinación de sustancias químicas y luz para dar lugar a una destrucción celular.

Es un técnica no invasiva y muy selectiva, que preserva el tejido sano.

La primera referencia a la terapia fotodinámica (TFD) como tratamiento del carcinoma de piel se remonta a principios del siglo XX. No obstante, hasta la década de los setenta esta terapia no comienza a desarrollarse como una opción de tratamiento en Oncología ¹⁰.

La TFD consiste en la administración de un agente fotosensibilizante que se acumula selectivamente en las células tumorales. Este agente puede permanecer en la célula como tal o bien metabolizarse a otro compuesto químico fotosensibilizante. Tras la activación de este agente mediante una fuente de luz con una longitud de onda y dosis determinadas, se produce una transferencia de energía entre el agente fotosensibilizante en su estado de excitación y moléculas de oxígeno. Este proceso da lugar a la formación de especies reactivas de oxígeno (principalmente oxígeno singlete) que inducen necrosis y apoptosis de la célula en la que se encuentren.

Existen dos tipos principales de TFD que han sido aplicados a la piel: la TFD con agentes fotosensibilizantes de administración sistémica y la TFD con agentes de administración tópica:

- TFD sistémica: se administra el agente por vía intravenosa. Algunos de los agentes utilizados en esta terapia son los derivados de la hematoporfirina (por ejemplo, porfimer sodio) o el cloro-meso-tetra-hidroxi-fenilo (mTHPC). Se administra entre 1 y 6 días antes de la irradiación. La principal limitación que presenta este tipo de TFD es la lenta eliminación del agente, por lo que los pacientes presentan fotosensibilización durante varias semanas tras el tratamiento, que hace necesario que eviten la exposición al sol durante ese tiempo ^{5,11}.
- TFD tópica: el agente se aplica en la piel. Existen dos agentes principales que se utilizan en esta modalidad, ambos precursores de porfirina: 5-ácido aminolevulinato (ALA) y metil aminolevulinato (MAL). Se aplican entre 4-8 horas antes de la irradiación con luz. Al ser absorbidos selectivamente por las células tumorales, son transformados a protoporfirina IX. Esto permite que en las células tumorales la concentración intracelular de protoporfirina IX se eleve a niveles que permiten su uso terapéutico. La irradiación con luz activa permite la transferencia de energía entre protoporfirina IX y oxígeno, dando lugar a especies reactivas de oxígeno. Su eliminación tiene lugar en 48 horas aproximadamente. Su principal limitación es la capacidad de penetración tisular. MAL presenta algunas ventajas respecto a ALA: es más lipofílica, por lo que su absorción es mayor, y presenta a su vez mayor selectividad hacia las células tumorales ^{12,13}.

En la TFD tópica, los efectos secundarios suelen ser locales, y consisten principalmente en dolor y sensación de quemazón en la piel. Tras el tratamiento, existe edema y eritema localizados en el área tratada, que evoluciona a una necrosis de la región que en 2-3 semanas se reepiteliza ¹⁰.

En lo referente a la luz aplicada, la más apropiada se considera la luz roja, por sus características en cuanto a longitud de onda (630-635 nm), que permiten una adecuada penetración en el tejido. En cuanto a las fuentes de luz, existen varias disponibles ¹⁰:

- Luz láser. Es eficaz y permite tiempos de tratamiento más cortos.
- Fuentes de luz incoherentes. Su irradiación es más sencilla y asequible que la luz láser. Pueden utilizarse tanto lámparas como diodos emisores de luz (LED).

Las principales ventajas que presenta esta terapia es la posibilidad de tratar grandes áreas de tumor o lesiones múltiples, su capacidad de preservar la piel sana permitiendo obtener resultados estéticos buenos, la posibilidad

de tratar lesiones repetidamente, y permitir tratar lesiones que previamente han sido tratadas con otras terapias como la radioterapia o la cirugía ⁵.

En cuanto a la situación actual de la TFD en el tratamiento de estos tumores, en 2001 la Food and Drug Administration aprobó la utilización del ácido 5-aminolevulínico en aplicación tópica para el tratamiento de la queratosis actínica en Estados Unidos; y el metil aminolevulinato está aprobado en varios países de Europa, para el tratamiento de lesiones de queratosis actínica, lesiones de CBC superficial y enfermedad de Bowen ¹⁴⁻¹⁶.

El carcinoma de piel no melanoma puede presentar lesiones con características divergentes, que condicionan el pronóstico y el tratamiento. A su vez, sus opciones de tratamiento son múltiples, y en concreto la TFD presenta distintas modalidades de tratamiento. Su utilización en el tratamiento del carcinoma de piel no melanoma está aumentando en los últimos años; es una terapia innovadora que puede presentar ventajas respecto a otros tratamientos existentes. Por ello, es necesaria una revisión sistemática de la evidencia disponible sobre esta terapia para valorar la efectividad y seguridad de la misma en el tratamiento de estos tumores.

Objetivos

Evaluar la efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica en el tratamiento del carcinoma de piel no melanoma.

Objetivos específicos:

- Evaluar la efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica en el tratamiento del carcinoma basocelular de la piel.
- Evaluar la efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica en el tratamiento del carcinoma escamocelular de la piel.

Metodología

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica utilizando la siguiente metodología:

Búsqueda bibliográfica

Se ha realizado una búsqueda de revisiones sistemáticas e informes de evaluación en las bases de datos Cochrane Database, CRD databases (HTA, DARE, NHS EED) y en las páginas web de las diferentes Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de España.

Así mismo, se ha realizado una búsqueda de estudios primarios en bases de datos electrónicas: Medline, Embase, Cinahl, Pascal Biomed e ISI Proceedings (en ISI Web of Knowledge). Se ha realizado a su vez una búsqueda de estudios en marcha en los registros de ensayos clínicos de ClinicalTrials.gov y Current-Controlled Trials.

Estrategia de búsqueda utilizada:

CRD Database:

Photodynamic Therapy [Lenguaje libre] AND (Skin Carcinoma OR Skin Tumour OR Skin Cancer OR Skin Neoplasm) [Lenguaje libre]

Cochrane Database:

Photodynamic Therapy [Lenguaje libre] AND Skin [Lenguaje libre]

Medline:

(“Photochemotherapy”[Mesh] OR “Photosensitizing Agents”[Mesh]) AND “Skin Neoplasms”[Mesh] AND (“Carcinoma, Basal Cell”[Mesh] OR “Carcinoma, Squamous Cell”[Mesh])

Limits: humans

Cinahl:

Photodynamic Therapy [Lenguaje controlado] AND Carcinoma, Basal Cell [Lenguaje controlado]

Photodynamic Therapy [Lenguaje controlado] AND Carcinoma, Squamous Cell [Lenguaje controlado]

Photodynamic Therapy [Lenguaje controlado] AND Skin Neoplasms [Lenguaje controlado]

Embase:

(Photodynamic Therapy [Lenguaje controlado] AND Skin Cancer[Lenguaje controlado]) AND (Basal Cell Carcinoma [Lenguaje controlado] OR Squamous Cell Carcinoma [Lenguaje controlado])

Pascal Biomed:

(Photodynamic Therapy mp. AND Skin Cancer mp.) AND (Basal Cell Carcinoma mp. OR Squamous Cell Carcinoma mp.)

ISI proceedings, en ISI Web of Knowledge:

Photodynamic Therapy [Lenguaje libre] AND Skin [Lenguaje libre] AND Basal Cell Carcinoma [Lenguaje libre]

Photodynamic Therapy [Lenguaje libre] AND Skin [Lenguaje libre] AND Squamous Cell Carcinoma [Lenguaje libre]

ClinicalTrials.gov:

Photodynamic Therapy [Lenguaje libre] AND Skin Cancer [Lenguaje libre]

Current-Controlled Trials:

Photodynamic Therapy [Lenguaje libre] AND Skin [Lenguaje libre]

La búsqueda se llevó a cabo hasta julio de 2008, y se ha completado con la revisión manual de las referencias bibliográficas de los estudios que se han seleccionado.

Criterios de selección de estudios

De los estudios localizados mediante la búsqueda bibliográfica descrita, se incluyeron en la revisión aquellos estudios que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

Criterios de inclusión

- Estudios que evalúen la remisión de las lesiones o la recurrencia de las mismas tras terapia fotodinámica en pacientes con carcinoma basocelular o escamocelular de la piel.
- Estudios que evalúen la seguridad de la terapia fotodinámica en pacientes con carcinoma basocelular o escamocelular de la piel.
- Estudios que comparen la terapia fotodinámica con otras opciones de tratamiento, y estudios no comparativos.
- Estudios experimentales y observacionales, revisiones sistemáticas, meta-análisis e informes de evaluación.

Criterios de exclusión

- Estudios que se lleven a cabo exclusivamente en pacientes con síndrome de Gorlin u otros síndromes genéticos.
- Estudios en población específica inmunodeprimida (pacientes trasplantados o pacientes en tratamiento crónico con fármacos inmunosupresores).
- Estudios en pacientes con lesiones premalignas: queratosis actínica, enfermedad de Bowen.
- Estudios con menos de 20 pacientes.
- Estudios realizados en animales de experimentación.

Lectura crítica de los estudios seleccionados

Se ha evaluado la calidad de los estudios mediante la utilización de listas de comprobación o checklist para cada tipo de diseño (revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios no aleatorizados)¹⁷⁻¹⁹.

La lista de comprobación para revisiones sistemáticas presenta los siguientes ítems¹⁷:

- Abordaje de problema clínico focalizado.
- Criterios apropiados de inclusión de los artículos seleccionados.
- Escasa probabilidad de no detectar estudios relevantes.
- Realización de una evaluación de la validez de los estudios incluidos.
- Reproducibilidad de las evaluaciones de los estudios.
- Similitud de los resultados de estudio a estudio.
- Resultados globales de la revisión.
- Precisión de los resultados de la revisión.
- Relevancia clínica de los resultados.
- Balance entre beneficio, riesgos y costes, a favor de los beneficios.

La lista de comprobación para ensayos clínicos y estudios comparativos presenta los siguientes ítems^{18, 19}:

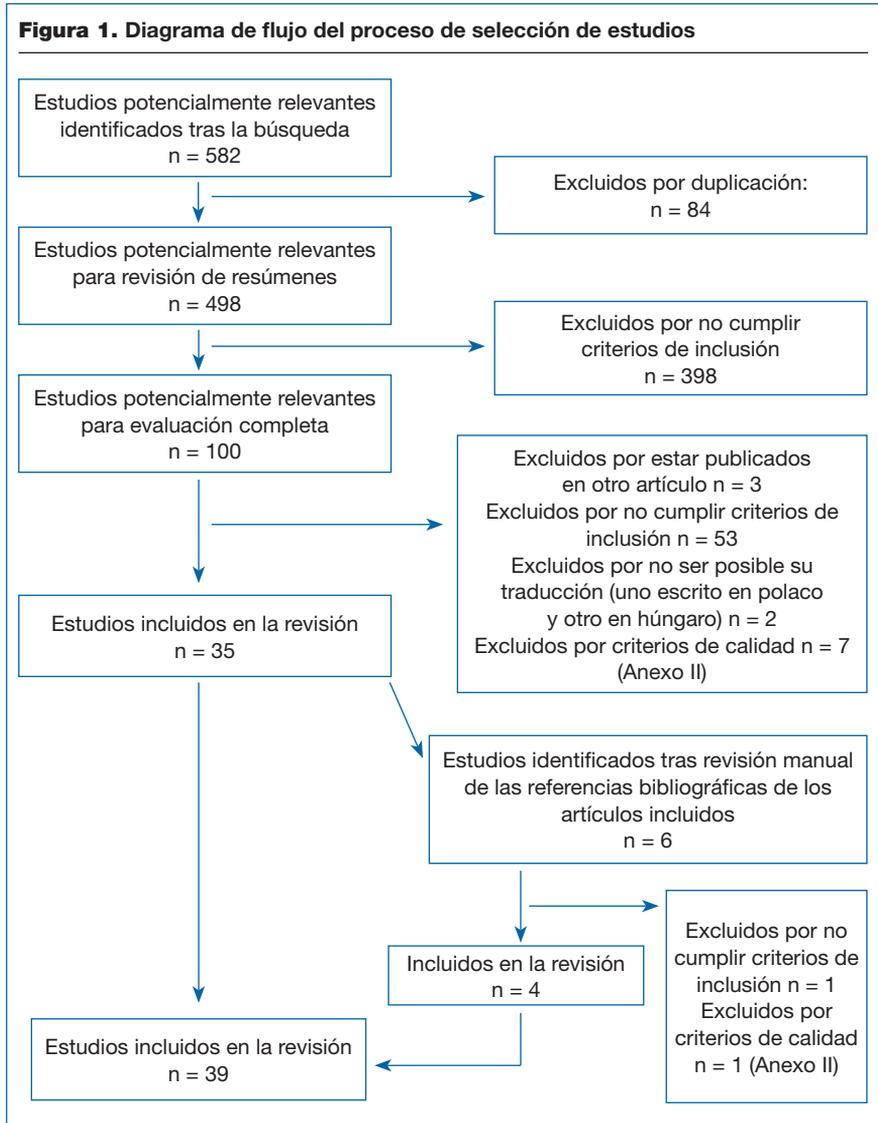
- Asignación de tratamiento mediante aleatorización.
- Seguimiento completo de los pacientes.
- Realización de análisis por intención de tratar.
- Realización de cegamiento de pacientes, personal sanitario y personal del estudio.
- Similitud de los grupos de tratamiento al inicio del estudio.
- Tratamiento equivalente de los dos grupos, excepto por la intervención a estudio.
- Duración del efecto del tratamiento.
- Precisión de la estimación del efecto del tratamiento.
- Aplicabilidad de los resultados a nuestro entorno.
- Relevancia clínica de los resultados.
- Balance entre beneficio, riesgos y costes, a favor de los beneficios.

Extracción de datos

Se recogen en unas tablas de evidencia los datos de interés de cada estudio, necesarios para evaluar los resultados de la tecnología y la calidad de los estudios: identificación del estudio, diseño, tamaño muestral, características de la tecnología, características de los pacientes, tecnología de comparación, medida de resultados, resultados y comentarios sobre la calidad del estudio. (Anexo I).

Análisis de la evidencia

El diagrama de flujo del proceso de selección de estudios se muestra en la figura 1.



Los resultados de la búsqueda se han clasificado en primer lugar según tipo de carcinoma, y posteriormente según tipo de estudio; exceptuando los resultados de informes de evaluación y revisiones sistemáticas, en los que se analizan los dos tipos de tumores conjuntamente.

Informes de evaluación y revisiones sistemáticas

Se han encontrado cinco revisiones sistemáticas o informes de evaluación que incluyen resultados sobre la efectividad de TFD en el tratamiento del carcinoma de piel no melanoma.

Una revisión sistemática²⁰ publicada en 1999 por *Medicare Services Advisory Committee (MSAC)* del *Commonwealth Department of Health and Ageing* de Australia concluyó que no existía suficiente evidencia para recomendar que la TFD fuera financiada públicamente para el tratamiento del cáncer de piel. En lo referente a seguridad, la conclusión fue que la TFD era segura. La revisión sistemática consistió en una búsqueda en Medline, Embase y HealthSTAR para artículos publicados entre 1993-1998. Sólo se ha encontrado disponible un resumen de esta revisión, por lo que no ha sido posible evaluar la calidad de la misma de forma completa.

El *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)* publicó en 2001 un informe de alerta²¹ en el que concluyeron que la TFD en el tratamiento del cáncer de piel era una terapia prometedora que necesitaba la realización de nuevos estudios con mayor tiempo de seguimiento. En la revisión incluyeron dos estudios aleatorizados y controlados y algunos estudios no controlados. Sólo se ha podido revisar el resumen en inglés, el informe completo está publicado en sueco y no ha sido posible su traducción; por tanto, no se ha podido realizar una evaluación adecuada de su calidad.

En 2005 el *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* publicó una revisión rápida (*Interventional Procedures Overview*) sobre la TFD como tratamiento del cáncer de piel no melanoma y de lesiones premalignas²². En ella realizan una revisión de la literatura en las siguientes bases de datos: The Cochrane Library, Embase, Medline, Premedline, CINAHL, British Library Inside Conferences, National Research Register. Se incluyeron 6 estudios controlados y randomizados, y 2 series de casos. Entre sus conclusiones respecto al tratamiento del carcinoma basocelular, destaca que consideran que el tratamiento podría ser más apropiado para lesiones superficiales y grandes, o múltiples lesiones; donde la cirugía requeriría importantes intervenciones. Hacen especial énfasis en que los protocolos de tratamiento de los distintos estudios difieren en varios aspectos: tipo de agente fotosensibilizante, fuente de luz, número de sesiones. Ninguno de los

estudios incluidos se realizó en pacientes con carcinoma escamocelular. En último lugar refieren que este procedimiento podría tener un impacto bajo o moderado en el National Health Service (NHS), en términos de número de pacientes elegibles para este tratamiento y de uso de recursos. La calidad de esta revisión es buena, aunque al ser una revisión rápida la exhaustividad de la misma puede ser menor.

En 2007 se ha publicado una guía sobre la TFD en el cáncer de piel no melanoma y lesiones premalignas²³. Han llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en Medline. Realizan recomendaciones para cada tipo de tumor. Para el carcinoma escamocelular seleccionan 3 estudios abiertos, y refieren que no existe suficiente evidencia para recomendar el uso de la TFD de modo rutinario. En cuanto al CBC superficial, son 12 estudios los seleccionados, y como recomendaciones refieren que es un tratamiento efectivo y fiable que ofrece buenos resultados estéticos, con ventajas para lesiones extensas y para múltiples lesiones, y que ha demostrado eficacia a largo plazo. Por último, las recomendaciones referentes al CBC nodular están basadas en 12 estudios seleccionados, y refieren que es un tratamiento efectivo y fiable, preferible para lesiones delgadas en grosor; y a su vez que es un tratamiento que ha demostrado eficacia a largo plazo. La calidad de esta revisión es baja; la búsqueda bibliográfica sólo se llevó a cabo en Medline, no especifican criterios de inclusión y exclusión de estudios, y existe un posible conflicto de intereses de los autores.

También en 2007 se ha publicado una revisión de *The Cochrane Collaboration* sobre intervenciones terapéuticas en el carcinoma basocelular⁷. En cuanto a la TFD se identificaron siete ensayos. Concluyen que los datos actuales no apoyan la introducción de la TFD para el tratamiento de los carcinomas basocelulares, requiriendo estudios adicionales. La calidad de la revisión es buena.

Por último, *The Cochrane Collaboration* publicó en 2003 el protocolo de una revisión sistemática sobre TFD en carcinoma escamocelular localizado. Está pendiente aún su publicación⁵.

Estudios Primarios

La mayoría de estudios encontrados son series de casos no comparativas. Se han encontrado cinco ensayos clínicos, sin embargo éstos son heterogéneos en cuanto al esquema de la terapia utilizado y a la tecnología de comparación; y tres de ellos se encuentran publicados únicamente como comunicaciones a Congresos, estando disponible solamente el resumen de las mismas.

Como aspecto relevante de los estudios seleccionados, hay que destacar que las características y la calidad de los mismos son heterogéneas. Los esquemas terapéuticos utilizados en cada uno de ellos difieren entre sí en diversos aspectos, como tipo de agente sensibilizante, tiempo de actuación del agente previo a la irradiación con luz, tipo de fuente de luz, dosis de luz y número de sesiones. Existen también diferencias entre el tipo de pacientes y de lesiones que se tratan en cada estudio, y, más importante aún, existen varios estudios donde las características de los pacientes no se detallan con precisión. Por último, varios estudios refieren financiación por parte de la industria farmacéutica.

En general la calidad de la evidencia encontrada es media-baja. La mayoría de estudios no son comparativos y presentan pocos pacientes.

Efectividad en Tratamiento de Carcinoma Basocelular

Ensayos clínicos

Se han encontrado cinco ensayos clínicos que evalúan la terapia fotodinámica tópica en carcinoma basocelular de la piel (Tabla 2). Uno de ellos compara la TFD con cirugía^{28,29}, dos de ellos la comparan con crioterapia²⁴⁻²⁷, y dos comparan la TFD realizada con crema de MAL con crema placebo^{30,31}. De los cinco ensayos clínicos, tres de ellos se encuentran publicados únicamente como comunicaciones a Congresos, estando disponible solamente el resumen de las mismas^{24-26,30,31}.

Basset-Seguín et al presentan los resultados de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico con 118 pacientes en el que comparan la eficacia de la TFD tópica con MAL frente a la crioterapia en CBC superficial²⁴⁻²⁶. La respuesta clínica a los 3 meses de tratamiento fue completa en un 97% de las lesiones en el grupo de TFD frente al 95% en el grupo de crioterapia. Al realizar análisis por protocolo, obtienen una recurrencia del 22% para el grupo de TFD y del 20% para el grupo de crioterapia, a los 60 meses de seguimiento. El resultado estético a los 60 meses fue mejor en el grupo de TFD. La significación estadística no está detallada en todos los resultados, sólo en recurrencia a los 36 meses (23% en grupo de TFD, 20% en grupo de crioterapia) se especifica que la diferencia no es significativa, pero no se detalla el nivel de significación tomado como referencia. A su vez, tampoco especifica si se ha realizado cálculo de tamaño muestral, se desconocen las características de los pacientes y las lesiones, y el análisis se realizó por protocolo.

El ensayo clínico aleatorizado publicado por Wang compara la eficacia de la TFD tópica con ALA frente a la crioterapia, en 88 pacientes con CBC superficial y nodular ²⁷. A los 3 meses se evaluaba la persistencia de las lesiones, y en caso afirmativo se trataban de nuevo; sucediendo así en un 30% de las lesiones del grupo de TFD y en un 3% del grupo de crioterapia. La recurrencia evaluada histológicamente a los 12 meses en las lesiones de CBC superficial fue del 38% en el grupo de TFD frente al 6,7% del grupo de crioterapia; en CBC nodular fue del 13% frente al 21% respectivamente en cada grupo de comparación (diferencias no significativas). El resultado estético valorado a los 12 meses fue mejor en el grupo de TFD ($p < 0,001$). No se especifica en el artículo si se llevó a cabo cálculo de tamaño muestral, ni si el análisis se realizó por protocolo o por intención de tratar.

Un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico realizado con 103 pacientes compara la efectividad de la TFD tópica con MAL frente a escisión quirúrgica simple en CBC nodular primario ^{28,29}. Realizan un análisis por protocolo, en el que la remisión clínica a los 3 y 12 meses no presentó diferencias significativas entre los dos grupos; en cambio, en el seguimiento a 24 meses y a 5 años, la respuesta completa fue mayor en el grupo de cirugía (diferencias significativas). El resultado estético a los 5 años fue excelente o bueno en el 87% de los casos del grupo de TFD, frente al 54% de los casos del grupo de cirugía ($p = 0,007$).

Los dos ensayos clínicos restantes ^{30,31} son aleatorizados, multicéntricos y doble ciego; y comparan la eficacia de la TFD tópica utilizando una crema de MAL frente a la utilización de una crema placebo. Uno de ellos se lleva a cabo en 66 pacientes con lesiones de CBC nodular; y obtienen una respuesta histológica completa de 73% en grupo de TFD-MAL y un 21% en grupo de TFD-placebo, a los 6 meses de seguimiento ($p < 0,001$) ³⁰. El otro estudio se lleva a cabo en 65 pacientes con lesiones de CBC nodular; y obtienen una respuesta histológica completa de 78% en grupo de TFD-MAL y un 33% en grupo de TFD-placebo, a los 6 meses de seguimiento ($p < 0,001$) ³¹. En ambos estudios se desconocen las características de los pacientes y las lesiones, y no se especifica si el análisis se realiza por protocolo o por intención de tratar.

Tabla 2. Ensayos clínicos de TFD en carcinoma basocelular

Estudio	N	Variables resultado	Grupo TFD	Grupo Control	Seguimiento	p	Patología
Bassett-Seguín <small>24-26</small>	118		TFD tópica con MAL	Crioterapia			CBC superficial
		Respuesta clínica completa	97%	95%	3 meses		

Tabla 2. Ensayos clínicos de TFD en carcinoma basocelular (Continuación)

Estudio	N	Variables resultado	Grupo TFD	Grupo Control	Seguimiento	p	Patología
		Recurrencia	23% 22%	20% 20%	36 meses 60 meses	NS	
		Resultado estético bueno/excelente	56%	14%	60 meses		
Wang ²⁷	88		TFD tópica con ALA	Crioterapia			CBC superficial
		Persistencia lesiones	30%	3%	3 meses		
		Recurrencia CBC superficial	38%	6,7%	12 meses		
		Recurrencia CBC nodular	13%	21%	12 meses	<0,001	
Rhodes ^{28,29}	103		TFD tópica con MAL	Escisión quirúrgica			CBC nodular primario
		Remisión clínica	91%	98%	3 meses		
		Respuesta completa sin tumor	76%	96%	5 años	0,01	
		Recurrencias	14%	4%	5 años	0,009	
		Resultados estéticos excelentes/buenos	87%	54%	5 años	0,007	
Foley ³⁰	66		TFD tópica con MAL	TFD tópica con crema placebo			CBC nodular
		Respuesta histológica completa	73%	21%	6 meses	<0,001	
Tope ³¹	65		TFD tópica con MAL	TFD tópica con crema placebo			CBC nodular
		Respuesta histológica completa	78%	33%	6 meses	<0,001	

NS: No significativo

Los cinco ensayos clínicos descritos refieren financiación por parte de la industria farmacéutica.

Por último, se ha encontrado a su vez un ensayo clínico en fase de estudio piloto ^{32,33}. Se compara la eficacia de TFD tópica con ALA más curetaje previo frente a cirugía en pacientes con CBC nodular de bajo riesgo. Realizan análisis por intención de tratar, y obtienen un 62% de remisión clínica al año de tratamiento en el grupo de TFD (5 lesiones persistentes, 3 lesiones no evaluadas porque los pacientes no acudieron a seguimiento) y un 78% en el grupo de cirugía (4 lesiones de pacientes que no acudieron a seguimiento) (diferencias no significativas). El 38% de los pacientes del grupo de TFD precisaron repetir tratamiento a los 3 meses de la primera sesión. En cuanto a la calidad del estudio, se desconocen las características de los pacientes y las lesiones de los dos grupos, no se especifica si se realizó cálculo de tamaño muestral, y al ser un estudio piloto el tamaño muestral es pequeño.

En general, debido a las características de las intervenciones, el cegamiento es difícil de realizar en estos estudios.

Otros estudios comparativos

Smucler et al ³⁴ describe un estudio comparativo de tres tratamientos: (1) TFD tópica con MAL, (2) terapia de ablación con láser, y (3) terapia combinada de ambas; en pacientes con CBC nodular recurrente, refractario a tratamientos previos. Participan 286 pacientes, y cada uno es tratado con los tres métodos, aunque a los 12 meses se evalúan 194 pacientes, por pérdidas en seguimiento. La respuesta clínica completa a los 12 meses fue del 99% con el método de terapia combinada, 94,9% con el método de TFD tópica; y de 91,8% con el método de ablación con láser ($p < 0,001$). El resultado estético fue mejor con el método de terapia combinada.

El resto de estudios comparativos que se han encontrado, tres trabajos, no comparan la TFD con otras terapias, sino distintos esquemas de TFD entre ellos.

Soler et al ³⁵ presenta un estudio en pacientes con CBC superficial en el que se lleva a cabo TFD tópica con aplicación de ALA; y compara los resultados obtenidos con la irradiación con luz láser en un grupo, y la irradiación con luz de lámpara de amplio espectro en otro grupo. Evalúa la remisión clínica de las lesiones a los 6 meses, siendo completa en el 86% para el grupo con irradiación con luz de lámpara de amplio espectro, y del 82% en el grupo con irradiación con luz láser (diferencia no significativa). Los resultados estéticos son excelentes o buenos en un 92% de lesiones del grupo de luz láser, y en un 84% del grupo de luz de lámpara de amplio espectro (diferencia no significativa). Además de la aplicación tópica de

ALA, se le aplica a los pacientes DMSO (dimetilsulfóxido) y EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) con el objeto de aumentar la penetración tisular de ALA. Las dosis de luz utilizadas en cada caso fueron variables, según la experiencia clínica de quien realizaba la terapia, y se desconoce el número de sesiones de TFD realizadas.

Kuijpers et al ¹⁴ compara TFD tópica con aplicación de ALA frente a TFD tópica con aplicación de MAL en pacientes con CBC nodular. Presenta la remisión histológica a los 2 meses de ambos grupos; refieren remisión completa en el 71,4% del grupo con aplicación de MAL, y en el 72,7% del grupo con aplicación de ALA (diferencia no significativa). El seguimiento en este estudio es corto. Las lesiones se asignaron mediante aleatorización a un grupo u otro, pero en ambos grupos se realiza extirpación del tumor sobrelevado de la mitad de las lesiones, sin aleatorizar cuáles.

El estudio publicado por de Haas et al ³⁶ comparaba dos esquemas distintos de irradiación de luz en el tratamiento de pacientes con CBC superficial con TFD tópica con ALA. Un grupo recibió un esquema de única dosis de luz, mientras que el otro grupo recibió una dosis de luz en doble fracción. El porcentaje de remisión clínica completa que presentaron a los 12 meses fue del 89% para el grupo de única dosis de luz, y del 97% para el grupo de dosis de luz en doble fracción ($p=0,002$). Como limitación del estudio, no se realizó confirmación histológica de todas las lesiones en el momento de inclusión.

Por último, se han hallado dos estudios de rango de dosis, ambos evaluando la TFD sistémica.

Oseroff et al ³⁷ presenta un estudio en el que evalúa la efectividad de la TFD utilizando tres dosis distintas de administración intravenosa de porfimer sodio en pacientes con CBC. La remisión clínica completa obtenida a los 6 meses postratamiento fue significativamente mayor para la dosis de 1 mg/kg de porfimer sodio que para la dosis de 0,75 mg/kg y de 0,85 mg/kg. Refieren que la recurrencia, tras un seguimiento con una mediana de 35,8 meses, fue significativamente menor para el grupo de dosis de 1 mg/kg. Los resultados los presenta para el conjunto de CBC, sin estratificar en CBC superficiales o nodulares.

El otro estudio de rango de dosis encontrado, publicado por Lui et al ¹¹, evaluó la TFD sistémica con administración intravenosa de Verteporfín en pacientes con CBC, con la utilización de tres dosis distintas de luz roja. Tanto los resultados de remisión histológica a los 6 meses como de remisión clínica a los 24 meses fueron mayores en el grupo de mayor dosis de luz (180 J/cm²), pero los resultados estéticos fueron superiores en los otros dos grupos (60 y 120 J/cm²). Este estudio presentaba financiación de la industria farmacéutica.

Series de casos

Se han seleccionado 17 series de casos que evalúan la TFD en el CBC.

Cuatro series de casos presentan resultados tras TFD tópica con aplicación de MAL^{9, 12, 38, 39}.

El más reciente evalúa esta terapia en pacientes con lesiones de CBC superficial y nodular³⁸. En el caso de CBC superficial, la remisión clínica completa al mes del tratamiento se obtuvo en el 89,4% de las lesiones, y presentaron una tasa de recurrencia de 2,4% a los 12 meses del tratamiento, evaluada en los casos de remisión completa. En el caso de CBC nodular, el 52,2% de las lesiones presentaron remisión clínica completa al mes del tratamiento. Como limitación, no se realizó confirmación histológica de todas las lesiones en el momento de inclusión.

Los resultados publicados por Vinciullo et al⁹ en CBC difíciles de tratar, refieren una remisión histológica completa a los 3 meses del tratamiento del 93% para CBC superficial y 82% para CBC nodular. Detallan número de lesiones que recurren a los 12 y 24 meses, pero es difícil determinar con claridad la tasa de recurrencia de las lesiones, al haber dificultad en establecer el número de lesiones y pacientes que son seguidos durante este tiempo. El fracaso terapéutico acumulado a los 24 meses, respecto al total de lesiones presentes en el estudio es de 24% (36/148)

Horn et al¹² publicó una serie de casos de pacientes con lesiones de CBC con criterios de dificultad de tratamiento. Evaluó la remisión histológica a los 3 meses del tratamiento, y ésta fue completa en el 85% de los CBC superficiales y en el 75% de los CBC nodulares. La recurrencia es evaluada tras dos años de seguimiento, hallando una recurrencia total del 18% (22% en CBC superficiales y 14% en CBC nodulares); con el 26% de las lesiones perdidas en el seguimiento.

Soler et al evaluaron la efectividad a largo plazo de esta terapia³⁹. Tras una remisión completa del 89% para todos los tipos de CBC en conjunto, evaluada a los 3-6 meses del tratamiento, detallan la recurrencia de las lesiones tras una media de seguimiento de 35 meses. Para las lesiones de CBC superficial fue del 9%, para las lesiones de CBC nodular con grosor menor de 2 mm fue del 7%; y por último, para las lesiones de CBC nodular con grosor mayor de 2 mm fue del 14%.

La efectividad de la TFD tópica con aplicación de ALA es evaluada en once series seleccionadas; se detallan sus resultados a continuación.

Los resultados de la serie publicada por de Haas et al tras tratamiento con aplicación de ALA e irradiación con doble fracción de luz, en pacientes con lesiones de CBC superficial fueron de un 97% de remisión clínica completa tras una mediana de seguimiento de 23 meses¹⁵. Los resultados estéticos fueron buenos en el 96% de las lesiones. Las principales limitaciones de

este estudio son que, en primer lugar, utilizan tres fuentes de luz distintas y no detallan los resultados según éstas; y en segundo lugar, no realizan confirmación histológica de todas las lesiones previa al tratamiento.

Baptista et al evaluaron esta terapia en pacientes con CBC superficial ⁴⁰. El 76% de las lesiones presentaron una remisión clínica completa tras una mediana de 3,7 sesiones por lesión. La recurrencia, medida tras 9-22 meses postratamiento, fue del 12%. En este estudio se utilizan distintas fuentes de luz y no detallan los resultados según éstas; y, por otro lado, no realizan confirmación histológica de todas las lesiones previa al tratamiento.

La serie de casos publicada por Naidenov et al, refiere una recurrencia del 5% (36/60 pacientes) de los pacientes que presentan CBC superficial, tras un seguimiento de 24 meses tras una sesión de TFD tópica con aplicación de ALA ⁴¹.

En otro estudio ⁴² evalúan este tratamiento en distintos tumores de la piel, entre ellos el CBC superficial. A los 3 meses, el 97% de las lesiones presentaban remisión clínica completa; y al año de seguimiento el 4,8% presenta recurrencia. La principal limitación de este estudio es la existencia de una relevante pérdida de pacientes no justificada.

Xu et al publicaron una serie de casos de pacientes con lesiones en la piel, entre ellos 34 pacientes con lesiones de CBC ⁴³. Una proporción importante de los pacientes presentaba lesiones recurrentes a otros tratamientos. La remisión histológica completa fue del 100% tras 1-3 sesiones en CBC superficiales, y tras 3-6 sesiones en CBC nodulares. Tras un seguimiento con una mediana de 18,94 meses, la tasa de recurrencia fue de 12,5% para los CBC en conjunto. Como limitación presenta el hecho de no detallar el método diagnóstico de las lesiones previo al tratamiento.

Los resultados obtenidos en la serie de casos publicada por Varma et al tras tratamiento de lesiones de CBC superficial con aplicación tópica de ALA e irradiación con luz roja incoherente, muestran una remisión clínica completa del 82% con una sesión y del 95% con dos sesiones ⁴⁴. Tras seguimiento durante 12 meses, presenta una recurrencia de las lesiones del 18%.

Una serie de casos de pacientes con lesiones de CBC nodular, evalúa esta terapia a los tres meses de tratamiento ⁴⁵. Dos lesiones de 24 estudiadas presentaban tumor residual confirmado histológicamente. El 95,4% (21/22) de las lesiones presentaron resultados estéticos excelentes. La principal limitación de este estudio es el corto seguimiento que realizan.

La serie publicada por Soler et al también se lleva a cabo en pacientes con CBC nodular ⁴⁶. En el tratamiento, además de la aplicación de ALA, se aplica DMSO. Tras un seguimiento medio de 17 meses, el 95% de las lesiones presentaban remisión clínica completa, y el resto parcial. El 63% de las lesiones presentaron resultados estéticos excelentes.

Fink-Puches et al presentaron los resultados de una serie de casos de 47 pacientes que presentaban lesiones de CBC y CEC ⁴⁷. Las lesiones de CBC eran superficiales y se estudiaron 95. El procedimiento consistía en la aplicación tópica de ALA, y posterior irradiación de luz. Previo al tratamiento, se confirmó histológicamente una lesión por paciente. En el caso de CBC, ésta se realizó con cuatro tipos distintos de esquemas de luz: (1) luz visible de espectro completo, (2) luz visible filtrada con longitud de onda mayor de 570 nm; (3) luz visible filtrada con longitud de onda mayor de 610 nm; y (4) luz ultravioleta UV-A. El 86% de las lesiones presentaron remisión clínica completa a las 2-4 semanas postratamiento; de éstas, el 44% recurrieron tras una mediana de seguimiento de 19 meses.

Una serie de casos en pacientes con CBC estudia 190 lesiones de CBC superficial en 37 pacientes ⁴⁸. El 95% de las lesiones presentaban remisión clínica completa a los 3-6 meses de tratamiento, pero 33 lesiones (el 17,5%) no se evalúan, sin determinar la causa.

En 1994 Orenstein et al publican una serie de casos en la que evalúan la TFD con aplicación tópica de ALA, DMSO y EDTA en pacientes con CBC ⁴⁹. Refiere la remisión completa de las lesiones a corto plazo (3 meses), 100% para CBC superficial y 77,4% para CBC nodular.

Santoro et al evalúan la efectividad de la TFD tópica con la aplicación de sal tetrasódica de meso-tetrafenilporfinasulfonato al 2%, en pacientes con lesiones de CBC superficial cuyo principal criterio de inclusión fue la falta de indicación para tratamiento convencional ⁵⁰. A los 4 meses de tratamiento, el 93,5% de las lesiones presentaban remisión clínica completa; la tasa de recurrencia tras un periodo de seguimiento variable fue de 10,6%.

Por último, una serie de casos presenta resultados de TFD sistémica ⁵¹. En ella se evalúa la TFD sistémica con administración intravenosa de di-hematoporfirina eter (Photofrin) en pacientes con lesiones de CBC, en su mayoría superficiales y primarias. La respuesta al tratamiento se midió a los 1-3 meses, y se obtuvo un 88% de remisión clínica completa. La recurrencia, medida durante una media de 29 meses, fue del 18% de las lesiones.

Efectividad en Tratamiento de Carcinoma Escamocelular

Serie de casos

Se han encontrado únicamente dos series de casos que evalúen este tratamiento en pacientes con lesiones de carcinoma escamocelular.

Fink-Puches et al ⁴⁷ presentaron los resultados de una serie de casos de 47 pacientes que presentaban lesiones de CBC y CEC, de éste último 35 lesiones superficiales (confinadas a dermis papilar). El procedimiento consistía en la aplicación tópica de ALA, y posterior irradiación de luz. En el caso de CEC, ésta se realizó con cuatro tipos distintos de esquemas de luz: (1) luz visible de espectro completo, (2) luz visible filtrada con longitud de onda mayor de 515 nm; (3) luz visible filtrada con longitud de onda mayor de 570 nm; (4) luz visible filtrada con longitud de onda mayor de 610 nm. El 54,3% de las lesiones presentaron remisión clínica completa a las 2-4 semanas postratamiento; de éstas, el 69% recurrieron tras una mediana de seguimiento de 8 meses.

En el estudio publicado por Xu et al, ya comentado anteriormente en el apartado de carcinoma basocelular ⁴³, estudiaron 32 pacientes con lesiones de CEC (25 de grado I, 6 de grado II, 1 de grado III). La remisión histológica completa tras 3-6 sesiones fue del 75%. Tras un seguimiento con una mediana de 18,94 meses, la tasa de recurrencia fue de 21,9%.

Tabla 3. Estudios de TFD en carcinoma escamocelular.

Estudio	N	Variables resultado	TFD	Seguimiento	Patología
Fink-Puches ⁴⁷	35		TFD tópica con ALA		CEC superficial
		Remisión clínica completa	54,3%%	2-4 semanas	
		Recurrencia	69%	8 meses	
Xu ⁴³	32		TFD tópica con ALA		CEC
		Remisión histológica completa	75%		
		Recurrencia	21,9%	18,94 meses	

Seguridad

La mayoría de los estudios seleccionados evalúan la presencia de efectos adversos tras la TFD como objetivo secundario; algunos de ellos con seguimiento protocolizado y otros con notificación espontánea de los mismos. En algunos estudios no se especifican con precisión los resultados en efectos adversos.

En cuanto a la **TFD sistémica** la principal limitación es la fotosensibilidad que existe hasta varias semanas después del tratamiento. En el estudio publicado por Oseroff et al ³⁷ se recomendaba a los pacientes protección de la luz durante las 4-6 semanas postratamiento. Menos del 5% de pacientes del grupo de mayor dosis de agente fotosensibilizante refirieron presentar fotosensibilidad sintomática (registro por llamadas puntuales de pacientes). Por otro lado, en este estudio no se refirieron casos de toxicidad sistémica. La serie de casos publicada por Wilson et al ⁵¹ refiere como efectos adversos de la TFD sistémica que el 24% de pacientes presentaron quemaduras leves entre 3 semanas y 3 meses después de la administración iv de Photofrin; que el 13,5% de los pacientes presentaron edema facial generalizado; y por último refiere que el dolor local moderado fue frecuente pero no específica porcentaje de pacientes.

En los estudios sobre **TFD tópica**, no se refieren efectos adversos graves ni sistémicos. Un estudio refirió un caso de dolor de intensidad grave y sensación de quemazón en un paciente tras TFD tópica ⁹. En el ensayo clínico de Rhodes et al ²⁸ un paciente del grupo de tratamiento con TFD tópica con aplicación de MAL abandonó el tratamiento por sensación de quemazón de intensidad grave que se resolvió en el mismo día. En cuanto a efectos locales y de intensidad leve o moderada, los más frecuentes son el dolor, sensación de quemazón, ardor y eritema. Surrenti et al ³⁸ documentan que todos los pacientes de su estudio refirieron dolor, quemazón o ardor de intensidad leve-moderada. A su vez, en otro estudio ³⁵ se detalla que el 83% del grupo que recibe irradiación con luz de lámpara de amplio espectro y el 76% del grupo que recibe luz láser refieren algún grado de molestia con el tratamiento, las diferencias no son significativas. Otros estudios refieren estos efectos adversos locales, donde el dolor local aparece como el más frecuente en la mayoría de ellos ^{9, 11, 12, 14, 31, 33, 42}.

En comparación con otros tratamientos, los pacientes refieren dolor más frecuentemente con la TFD tópica. En comparación con la cirugía, Rhodes et al ²⁸ refieren que el 52% de los pacientes del grupo de TFD tópica refieren algún efecto adverso, frente al 29% del grupo de cirugía ($p=0,03$); sin embargo a los investigadores este resultado les parece esperable porque previo a la cirugía se le aplica a los pacientes anestésico local. De los efectos adversos en el grupo de TFD tópica, refieren que el 14% de los pacientes presentaron dolor y el 31% sensación de calor; frente al grupo de cirugía, en el que el 6% refiere dolor. A su vez, en comparación con la crioterapia, el estudio publicado por Wang et al ²⁷ refieren mayor dolor en el grupo de TFD tópica, aunque las diferencias no son significativas.

Se ha encontrado un estudio que evalúa el dolor asociado a TFD tópica con aplicación de ALA en pacientes con lesiones en la piel, entre ellas el CBC superficial⁵². Como dato importante de la técnica empleada, previa a la

irradiación con luz se realiza una aplicación tópica de EMLA® (anestésico tópico). Se mide el dolor inmediatamente después del tratamiento, mediante una escala visual analógica del 0 al 10. Los pacientes con lesiones de CBC superficial refirieron una media de 3,5 en la puntuación de dicha escala.

Estudios en proceso

Existen en la actualidad dos ensayos clínicos en marcha, de los cuales de momento no se han publicado datos.

Uno de ellos se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes, y tiene como objetivo evaluar la eficacia de la TFD tópica en CBC superficial y nodular; y comparar la aplicación de ALA 4-5 horas antes de la irradiación de luz con la aplicación 18-24 horas antes de la irradiación de luz⁵³.

El otro ensayo clínico encontrado que se encuentra en proceso presenta como objetivo comparar la eficacia de TFD tópica con MAL frente a tratamiento con imiquimod en un grupo, y tratamiento con 5-fluoracilo en otro grupo; en pacientes con CBC superficial⁵⁴.

Se ha encontrado a su vez un ensayo clínico que está terminado pero sus datos no se han publicado⁵⁵. Uno de sus objetivos es la evaluación del efecto de la TFD tópica con aplicación de ALA, comparando la técnica con dosis fraccionada frente a la estándar en pacientes con CBC superficial.

Discusión

La evidencia encontrada sobre terapia fotodinámica en el carcinoma de piel no melanoma es poco consistente. La mayor parte de los estudios encontrados presentan una calidad metodológica media-baja y son esencialmente estudios no comparativos.

En cuanto al **cáncer basocelular**, los resultados de los ensayos clínicos seleccionados muestran peores resultados de la terapia fotodinámica frente a la cirugía en el tratamiento de CBC nodulares, y peores o iguales resultados frente a la crioterapia en el tratamiento de CBC superficiales (los resultados que se obtienen en este sentido no son significativos); aunque los resultados estéticos obtenidos con la terapia fotodinámica son mejores en ambos casos. Los dos ensayos clínicos que comparan la TFD tópica con la crioterapia no refieren cálculo de tamaño muestral, por lo que se desconoce la potencia estadística de ambos estudios²⁴⁻²⁷.

En los datos extraídos de las series de casos, los resultados a medio-largo plazo no se encuentran en todos los estudios, el seguimiento es variable en cada estudio, y por tanto el resultado también es variable. Dadas las características de estos tumores, son estos resultados los que presentan mayor relevancia clínica.

En lo referente a los resultados estéticos, los publicados en series no comparativas son buenos, y son favorables para la terapia fotodinámica en comparación con otros tratamientos. Este resultado, aunque no pueda considerarse como un objetivo primario en el tratamiento de estos pacientes, sí representa un aspecto importante del abordaje de estos tumores.

Según los estudios revisados, la TFD sistémica no parece ser más efectiva que la TFD tópica en el tratamiento del CBC, y presenta más efectos adversos.

El tratamiento de las lesiones de **cáncer escamocelular** mediante esta tecnología, presenta una evidencia aún escasa, hallando en esta revisión únicamente dos series de casos.

Como dato importante descrito en esta revisión, los estudios encontrados se caracterizan principalmente por la variabilidad existente entre ellos en diversos aspectos.

En primer lugar, las características de los pacientes y las lesiones tratadas difieren entre los estudios. Los resultados de la terapia fotodinámica varían dependiendo del tipo de lesión que sea tratada. La respuesta de los CBC superficiales parece ser mejor, en líneas generales, que la encontrada en los CBC nodulares. Se ha descrito que una de las posibles causas de los

deficientes resultados obtenidos en el CBC nodular puede ser la baja capacidad de penetración de la crema tópica; por lo que una de las líneas de investigación que se desarrolla actualmente es la utilización de métodos para aumentar la penetración de la crema tópica, como son la aplicación tópica de DMSO (dimetilsulfóxido), de EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), o el desbridamiento previo de la lesión ^{56, 49, 57}.

Otras características de las lesiones, como por ejemplo ser primarias o recurrentes, pueden dar lugar a resultados variables, y no en todos los estudios se conoce esta característica.

En lo referente a los pacientes, existen estudios que presentan pacientes que pueden ser candidatos a cirugía como tratamiento; pero también algunos de los estudios revisados se centran en pacientes en los que la cirugía está contraindicada. Por otro lado, son múltiples los estudios en los que las características de los pacientes no se detallan con precisión. Es posible que en determinados subgrupos de pacientes la TFD pueda ser una alternativa de tratamiento óptima, como por ejemplo aquellos en los que la cirugía está contraindicada o es una técnica complicada debido al tamaño y localización del tumor, siendo necesarios estudios centrados en pacientes de características similares entre sí para determinarlo.

En segundo lugar, el esquema terapéutico utilizado en los estudios es también fuente de variabilidad. Difiere no sólo en actuaciones previas a la terapia fotodinámica, sino también en la sustancia fotosensibilizante utilizada (MAL o ALA la mayor parte de las ocasiones), dosis y horas de actuación de la sustancia fotosensibilizante en la lesión, tipo de fuente de luz, dosis de luz irradiada y número de sesiones terapéuticas ^{13, 22}. En cuanto a este último aspecto, el número de sesiones necesarias influye en el plan de tratamiento del paciente (número de visitas, costes), que deben tenerse en cuenta a la hora de decidir el tratamiento ⁷.

Esta heterogeneidad también existe en los criterios de medición de resultados. Algunos estudios presentan como objetivo la remisión clínica de las lesiones, mientras que otros tienen en cuenta únicamente la remisión histológica. A su vez, los tiempos de seguimiento para la evaluación de recurrencias son muy variables en cada estudio, y dentro de cada estudio existen algunos casos en los que difieren también entre pacientes. En la mayor parte de los estudios, el seguimiento suele ser alrededor de un año. En los estudios comparativos, excepto en los estudios de Basset-Seguin et al ²⁴⁻²⁶ y de Rhodes et al ^{28, 29}, el seguimiento no se lleva a largo plazo, por lo que este hecho puede influir en la relevancia de los resultados.

En cuanto a las limitaciones de esta revisión, en primer lugar se ha de destacar que tres de los cinco ensayos clínicos incluidos están publicados únicamente como comunicaciones a Congresos en formato resumen, con la limitación que ello representa a la hora de evaluar los mismos. En segundo

lugar, dos estudios fueron excluidos por imposibilidad de traducción, al estar publicados en polaco y en húngaro respectivamente.

Otra posible limitación es que ninguno de los estudios seleccionados se ha llevado a cabo en países mediterráneos. Las características climáticas de una región afectan a la epidemiología del carcinoma de piel no melanoma, y pueden ser un problema de validez externa de los resultados de un estudio.

Conclusiones

En lo referente a la aplicación de la terapia fotodinámica en pacientes con carcinoma basocelular de la piel, se debe distinguir entre lesiones superficiales y nodulares.

En las lesiones de carcinoma basocelular superficial, los estudios que comparan la terapia fotodinámica con crioterapia no permiten concluir qué tratamiento es superior en cuanto a remisión de las lesiones. En lo referente a resultados estéticos, éstos son mejores tras la terapia fotodinámica tópica que tras crioterapia. La evidencia científica es escasa, y son necesarios estudios comparativos que se centren en subgrupos de pacientes y tipos de lesiones, que presenten resultados tras seguimiento a largo plazo, además de la necesidad de establecer criterios homogéneos en el esquema de la terapia que se aplique.

En cuanto a las lesiones de carcinoma basocelular nodular, los datos publicados hasta el momento no presentan evidencia científica suficiente, y aquellos estudios que comparan la terapia fotodinámica tópica con la cirugía describen unos mejores resultados clínicos a largo plazo para la cirugía en el tratamiento del carcinoma basocelular nodular, aunque se obtengan mejores resultados estéticos tras la terapia fotodinámica.

Con respecto a la aplicación de la terapia fotodinámica en pacientes con carcinoma escamocelular de la piel, no se ha encontrado evidencia científica suficiente para recomendar su utilización.

En cuanto a la seguridad de la terapia fotodinámica, la principal complicación cuando se utiliza la terapia de forma sistémica es la fotosensibilidad, mientras que en la TFD tópica no se refieren efectos adversos graves ni sistémicos, únicamente complicaciones locales, habitualmente de intensidad leve o moderada, como dolor, sensación de quemazón y eritema.

Anexos

Anexo 1. Estudios incluidos

ESTUDIO	Basset-Seguín, 2004 Basset-Seguín, 2005 Basset-Seguín, 2006
Diseño	Ensayo clínico randomizado multicéntrico, fase III
Objetivos	Comparación de eficacia de TFD tópica con MAL frente a crioterapia en CBC superficial
Tamaño muestral	118 pacientes (219 lesiones)
Características de la tecnología	Retirada inicial de costras o escamas. Aplicación tópica de metil aminolevulinato (MAL) 3 h antes. Fuente de luz: luz roja incoherente de 570-670 nm; 75 J/cm ²
Características de los pacientes	Pacientes con CBC superficial, lesiones confirmadas histológicamente. Grupo TFD-MAL: 60 pacientes Grupo crioterapia: 58 pacientes Tras evaluación clínica de los pacientes 3 meses después del primer tratamiento, se vuelve a tratar a las lesiones sin respuesta completa (32% de lesiones en TFD-MAL, 30% de lesiones en crioterapia) con dos sesiones de TFD o una sesión de crioterapia.
Tecnología de comparación	Crioterapia con nitrógeno líquido en spray con doble ciclo de congelación-descongelación
Medida de resultados	BASSET-SEGUIN, 2004: Respuesta clínica a los 3 meses (completa o no respuesta) Recurrencia de las lesiones a los 12 meses Resultados estéticos a los 3 y 12 meses BASSET-SEGUIN, 2005: Recurrencia de las lesiones y resultados estéticos a los 36 meses BASSET-SEGUIN, 2006: Recurrencia de las lesiones y resultados estéticos a los 60 meses
Resultados	BASSET-SEGUIN, 2004: <u>Respuesta completa</u> (115 pacientes evaluados) (TFD-MAL/crioterapia): 97% (99/102) / 95% (93/98)

ESTUDIO	Basset-Seguín, 2004 Basset-Seguín, 2005 Basset-Seguín, 2006 (Continuación)
Comentarios sobre la calidad del estudio	Sólo abstracts disponibles. No detalla características de los pacientes ni de las lesiones. Análisis por protocolo. Significación estadística no detallada en todos los análisis. No especifica si se realizó cálculo de tamaño muestral. Resultados estéticos evaluados en aproximadamente la mitad de los pacientes. Pérdidas de pacientes y lesiones no detalladas. Subvencionado por industria farmacéutica (Photocure ASA, Norway)

ESTUDIO	Wang, 2001
Diseño	Ensayo clínico randomizado, fase III
Objetivos	Comparación de eficacia de TFD tópica con ALA frente a crioterapia en CBC no morfeiformes.
Tamaño muestral	88 pacientes (88 lesiones)
Características de la tecnología	Retirada inicial de costras o escamas. Aplicación tópica de ALA 6 h antes. Fuente de luz: Nd:YAG láser, 635 nm; 60 J/cm ² Si persistencia en cualquier grado, se trata de nuevo.
Características de los pacientes	Pacientes con CBC que pudieran ser tratados con TFD o crioterapia. 50% hombres, rango de edad 42-88 años. Lesiones confirmadas histológicamente. Grupo TFD-ALA: 47 lesiones, 47% (22) superficiales, 53% (25) nodulares Grupo crioterapia: 41 lesiones, 41,5% (17) superficiales, 58,5% (24) nodulares
Tecnología de comparación	Crioterapia con nitrógeno líquido en spray con doble ciclo de congelación-descongelación Si persistencia clínica e histológica, se trata de nuevo.
Medida de resultados	Respuesta histológica a los 3 meses (ausencia de tumor, persistencia menor, persistencia mayor, persistencia visible clínica e histológicamente) Recurrencia histológica de las lesiones a los 12 meses Resultados estéticos a los 12 meses (valoración de alteraciones de la pigmentación y formación de cicatriz): excelente, bueno, aceptable, pobre. Dolor medido mediante escala visual analógica de 0-115 mm

ESTUDIO	Wang, 2001 (Continuación)
Resultados	<p><u>Lesiones tratadas de nuevo a los tres meses</u> (TFD-ALA/crioterapia): 30% (13/44) / 3% (1/39)</p> <p><u>Recurrencia de lesiones a los 12 meses</u> (TFD-ALA/crioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Total lesiones: 25% (11/44) / 15% (6/39) - Superficiales: 38% (8/21) / 6,7% (1/15) - Nodulares: 13% (3/23) / 21% (5/24) <p>(diferencias no significativas, $p > 0,05$)</p> <p>Resultado histológico:</p> <p>Grupo TFD-ALA: El 25% de las recurrencias se dividen en: 5% visible clínica e histológicamente, 9% persistencia mayor, 11% menor</p> <p>Grupo crioterapia: El 15% de las recurrencias se dividen en: 13% visible clínica e histológicamente, 2% persistencia menor</p> <p><u>Resultado estético a los 12 meses</u> (TFD-ALA/crioterapia):</p> <p>Excelente: 50%(21/42) / 8%(3/37); bueno: 43%(18/42) / 46%(17/37) ($p < 0,001$).</p> <p><u>Dolor</u> (TFD-ALA/crioterapia):</p> <p>Durante tratamiento (media): 43 mm/32 mm (No significativo)</p> <p>Horas después: 9,4 mm/8,3 mm (No significativo)</p> <p>7 días después: 1,4 mm/1,8 mm (No significativo)</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Financiado por industria farmacéutica (Johnson & Johnson Medical GmbH, Norderstedt, Germany)</p> <p>Se desconoce si el análisis es por protocolo o por intención de tratar.</p> <p>No especifica si se realizó cálculo de tamaño muestral.</p>

ESTUDIO	Rhodes, 2004 Rhodes, 2007
Diseño	Ensayo clínico randomizado multicéntrico
Objetivos	Comparación de eficacia y resultado estético de TFD tópica con MAL frente a excisión quirúrgica simple en CBC nodular primario.
Tamaño muestral	103 pacientes (118 lesiones) Presenta poder estadístico para encontrar un 15% de diferencia en respuesta completa a los 3 meses a favor de la cirugía.
Características de la tecnología	<p>Retirada inicial de costras o escamas.</p> <p>Aplicación tópica de metil aminolevulinato (MAL) 3 h antes</p> <p>Apósito oclusivo</p> <p>Fuente de luz: luz roja incoherente de 570-670 nm; 75 J/cm²</p> <p>1 ó 2 ciclos de TFD (cada uno con 2 sesiones): 76% pacientes recibieron 1 ciclo, 24% pacientes (24% lesiones) 2 ciclos</p>

ESTUDIO	Rhodes, 2004 Rhodes, 2007 (Continuación)
Características de los pacientes	<p>Pacientes con CBC nodular primario no tratado previamente, candidatos para excisión quirúrgica simple. Lesiones confirmadas histológicamente. Exclusión: pacientes con más de 10 lesiones, síndrome de Gorlin, tratamiento inmunosupresor.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo TFD-MAL: 53 pacientes, 60 lesiones, edad media 69 años, 60% hombres. Diámetro lesiones: 76% entre 5-14 mm. 94% 1 lesión. Rhodes, 2007: 31 pacientes completaron el seguimiento a los 5 años. - Grupo cirugía: 50 pacientes, 58 lesiones, edad media 67 años, 58% hombres, diámetro lesiones: 80% 5-14 mm. 89% 1 lesión. Rhodes, 2007: 35 pacientes completaron el seguimiento a los 5 años.
Tecnología de comparación	<p>Anestesia local Excisión quirúrgica simple elíptica, con margen sano de 5 mm</p>
Medida de resultados	<p>Rhodes, 2004: Remisión clínica completa (ausencia de lesión) a los 3 meses del tratamiento (última sesión de TFD o cirugía). Notificación de efectos adversos Resultado estético a los 3, 12 y 24 meses: excelente (sin secuelas visibles), bueno (enrojecimiento o aumento de pigmentación moderados), moderado (atrofia, induración o cicatrización moderadas), pobre (atrofia, induración o cicatrización intensas). Valorado por investigador y paciente Recurrencia a los 12 y 24 meses post-tratamiento. Rhodes, 2007: Recurrencia a los 5 años post-tratamiento Resultado estético a los 5 años: excelente (sin secuelas visibles), bueno (enrojecimiento o aumento de pigmentación moderados), moderado (atrofia, induración o cicatrización moderadas), pobre (atrofia, induración o cicatrización intensas). Valorado por investigador.</p>
Resultados	<p>Rhodes, 2004: <u>Remisión completa a los 3 meses (MAL / cirugía): 91% (48/53 lesiones) / 98% (51/52 lesiones). (p=0,25)</u> <u>Resultado estético excelente o bueno a los 3 meses (MAL / cirugía): 82% / 33% en valoración de investigador (p=0,001); 95% / 84% en valoración de paciente (p=0,1).</u> <u>Resultado estético excelente o bueno a los 24 meses (MAL / cirugía): 83% / 41% en valoración de investigador; 97% / 75% en valoración de paciente.</u> <u>Respuesta completa libre de tumor a los 12 meses (MAL / cirugía): 83% (44/53) / 96% (50/52) (p = 0,15).</u> <u>Respuesta completa libre de tumor a los 24 meses (MAL / cirugía): 60% (32/53) / 85% (44/52) (Diferencia estimada 18%, CI 95% de 3%-34%).</u></p>

ESTUDIO	Rhodes, 2004 Rhodes, 2007 (Continuación)
	<p><u>Recurrencia a los 12 m</u>: 4% (2/48 lesiones) en grupo MAL</p> <p><u>Recurrencia a los 24 m</u> (MAL / cirugía): 3 lesiones / 1 lesión</p> <p><u>Recurrencia total</u> (MAL / cirugía): 10,4% (5/48) / 2% (1/51)</p> <p><u>Efectos adversos</u>:</p> <p>Algún efecto adverso (MAL / cirugía): 52% (27/52) / 29% (14/49), p = 0,003.</p> <p>MAL: 31% sensación de calor, 14% dolor, 14% eritema.</p> <p>Cirugía: 6% dolor, 6% infección cutánea.</p> <p>1 paciente del grupo MAL abandonó el tratamiento por sensación de quemazón de intensidad grave que se resolvió en el mismo día.</p> <p>Rhodes, 2007:</p> <p><u>Respuesta completa libre de tumor a los 5 años</u> (MAL / cirugía): 76% (44/53) / 96% (50/52) (p = 0,01).</p> <p><u>Recurrencia a los 5 años</u> (MAL / cirugía): 14% (7/49) / 4% (2/52) (p = 0,009) MAL: 2 lesiones en 1er año, 3 lesiones 2º año, 2 lesiones 3er año. Cirugía: 1 lesión 2º año, 1 lesión 4º año.</p> <p><u>Resultado estético excelente o bueno a los 5 años</u> (MAL / cirugía): 87% / 54% en valoración de investigador (p = 0,007).</p> <p><u>Efectos adversos</u>: no se documentó ninguno durante el seguimiento.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Financiado por industria farmacéutica (Photocure ASA, Oslo, Norway)</p> <p>Análisis por protocolo (realizan análisis por intención de tratar y refieren resultados semejantes, pero no los detallan)</p> <p>Pérdidas: 22,6% (12) en grupo MAL, 25% (13) en grupo cirugía</p>

ESTUDIO	Tope, 2004
Diseño	Ensayo clínico doble ciego randomizado multicéntrico
Objetivos	Comparación de eficacia de TFD tópica con MAL frente a TFD tópica con crema placebo en CBC nodular
Tamaño muestral	65 pacientes (80 lesiones)
Características de la tecnología	<p>Desbridamiento y extirpación superficial de la lesión.</p> <p>Aplicación tópica de metil aminolevulinato (MAL)</p> <p>Fuente de luz: no determinada</p> <p>El tratamiento consiste en 2 ciclos de TFD</p> <p>Pacientes con respuesta parcial a los 3 m se tratan de nuevo.</p>
	Pacientes con CBC nodular.

ESTUDIO	Tope, 2004 (Continuación)
Características de los pacientes	Grupo TFD-MAL: 33 pacientes, 41 lesiones Grupo TFD-crema placebo: 32 pacientes, 39 lesiones
Tecnología de comparación	Desbridamiento y extirpación superficial de la lesión. Aplicación tópica de crema placebo Fuente de luz: no determinada El tratamiento consiste en 2 ciclos de TFD Pacientes con respuesta parcial a los 3 m se tratan de nuevo.
Medida de resultados	Respuesta histológica a los 6 meses, determinada mediante excisión en las lesiones con respuesta clínica completa Resultados estéticos evaluados por investigador Efectos adversos
Resultados	<u>Respuesta clínica completa</u> (TFD-MAL/TFD-crema placebo): 80% (33/41) / 51% (20/39) (p<0,001) <u>Respuesta histológica completa</u> (TFD-MAL/TFD-crema placebo): 78% (32/41) / 33% (13/39) (p<0,001) <u>Resultado estético bueno o excelente</u> (TFD-MAL/TFD-crema placebo): 93% / 90% <u>Efectos adversos</u> : no hubo sistémicos. Reacciones locales (eritema, sensación de quemazón, dolor) fueron leves o moderadas en el 91% en grupo TFD-MAL y en 75% en grupo TFD-crema placebo
Comentarios sobre la calidad del estudio	Sólo abstract disponible. No detalla características de los pacientes ni de las lesiones. Fuente de luz y tiempo entre aplicación de crema e irradiación no detallada. Tipo de medida de resultado de eficacia no detallado. Se desconoce si el análisis es por protocolo o por intención de tratar. En información de clinicaltrials.gov: financiado por industria farmacéutica (Photocure)

ESTUDIO	Berroeta, 2005 Berroeta, 2007
Diseño	Ensayo clínico randomizado (estudio piloto)
Objetivos	Comparación de eficacia de TFD tópica con ALA + curetaje previo frente a cirugía en pacientes con CBC nodular de bajo riesgo.
Tamaño muestral	31 pacientes (40 lesiones)
	Curetaje superficial de la lesión

ESTUDIO	Berroeta, 2005 Berroeta, 2007 (Continuación)
Características de la tecnología	Aplicación tópica de ALA al 20%, 6 h antes. Apósito oclusivo Fuente de luz: luz láser de 630 nm; 125 J/cm ² Pacientes sin respuesta clínica a los 3 meses se tratan de nuevo. Pacientes con lesión persistente tras 2 tratamientos, evaluados a los 6 meses, se retiraban del estudio.
Características de los pacientes	Pacientes con CBC nodular con diámetro menor de 20 mm, lesiones bien definidas. Mediana de edad 72 años, 61% hombres. Grupo cirugía: 19 lesiones. Grupo TFD-ALA: 21 lesiones Exclusión: localización de alto riesgo, lesiones recurrentes, inmunodeficiencia.
Tecnología de comparación	Anestesia infiltrativa con lidocaína. Excisión quirúrgica con márgenes de tejido sano.
Medida de resultados	Remisión clínica al año de tratamiento Dolor durante y después del tratamiento, medida en una escala visual analógica (0-10) Resultado estético evaluado por 20 evaluadores (10 mujeres, 10 hombres): escala 1 (excelente) a 4 (pobre resultado)
Resultados	<u>Remisión clínica de las lesiones al año de tratamiento:</u> - Cirugía: 79% (15/19). 4 pacientes no acudieron a seguimiento - TFD-ALA: 62%(13/21). 5 lesiones persistentes, 3 no acudieron a seguimiento. (p=0,24). 8 lesiones precisaron repetir tratamiento. <u>Dolor</u> , expresado en mediana (TFD-ALA/cirugía): - Durante el tratamiento: 5/0 (p=0,001) - Inmediatamente después de tratamiento: 5/0 (p=0,004) <u>Resultado estético</u> (TFD-ALA/cirugía): - Evaluadoras: 2,23 / 2,53 (p=0,23) - Evaluadores: 1,94 / 2,07 (p=0,42)
Comentarios sobre la calidad del estudio	Sólo abstract disponible en Berroeta, 2005. Estudio piloto con tamaño muestral pequeño, no refiere si se realizó cálculo de tamaño muestral. No detalla características de los dos grupos de tratamiento. Análisis por intención de tratar.

ESTUDIO	Smucler, 2008
Diseño	Estudio prospectivo comparativo
Objetivos	Efectividad y resultado estético de terapia combinada de ablación con láser y TFD tópica frente a TFD tópica con MAL y frente a ablación con láser, en CBC nodular.
Tamaño muestral	286 pacientes
Características de la tecnología	Método 1: Combinación de ablación con láser y TFD tópica Aplicación de anestésico tópico Ablación con láser Er:YAG para reducir tumor; 600-1000 mJ Aplicación tópica de metil aminolevulinato (MAL) 3 h antes. Apósito oclusivo Fuente de luz: lámpara Aktillite, 630 nm, dosis 37 J/cm ²
Características de los pacientes	Pacientes con CBC nodular recurrente, refractarios al menos a excisión quirúrgica, crioterapia o ablación con láser. Al menos tres CBC nodulares por paciente. 67,1% hombres Cada paciente era tratado con los tres métodos. Edad media 65,1 años, n° medio de lesiones por paciente 4,2.
Tecnología de comparación	Método 2: TFD tópica Aplicación tópica de metil aminolevulinato (MAL) 3 h antes. Apósito oclusivo Fuente de luz: lámpara Aktillite, 630 nm, dosis 37 J/cm ² Método 3: Ablación con láser Aplicación de anestésico tópico Ablación con láser Er:YAG. Dosis 600-1000 mJ
Medida de resultados	Respuesta clínica completa a los 3, 6 y 12 meses; respuesta histológica a los 12 meses. Resultado estético a los 3, 6 y 12 meses: escala de puntuación: 1 (sin secuelas visibles), 2 (aumento de pigmentación moderados), 3 (moderada atrofia, eritema, escasos restos de tejido necrótico), 4 (intensa atrofia, eritema, múltiples restos de tejido necrótico).
Resultados	<u>Respuesta clínica completa a los 3, 6 y 12 meses:</u> Método 1: 100%/100%/99% Método 2: 99,2%/98,1%/94,9% Método 3: 98,4%/92%/91,8% (Diferencias entre método 1 respecto a 2 y 3, p<0,05; diferencias entre método 2 y 3, p>0,05) <u>Resultados estéticos a los 3, 6 y 12 meses:</u> Método 1: 2/1,17/1,23 Método 2: 3,17/1,5/1,67 Método 3: 1,62/1,5/1,83 (Diferencias a los 3 meses, p<0,01)
Comentarios sobre la calidad del estudio	No detallan número de lesiones tratadas. No detallan resultados histológicos a los 12 meses. No especifican criterios de respuesta completa. Se desconoce si el análisis es por protocolo o por intención de tratar. 194 pacientes evaluados a los 12 meses, por pérdidas en seguimiento.

ESTUDIO	Soler, 2000a
Diseño	Estudio comparativo randomizado
Objetivos	Comparar efectividad y seguridad en TFD de carcinoma basocelular superficial entre dos fuentes de luz. Grupo 1 (G1): TFD con luz láser. Grupo 2 (G2): TFD con luz de lámpara de amplio espectro.
Tamaño muestral	83 pacientes: 245 lesiones de CBC superficial Diseño para obtener un 80% de probabilidades de detectar una diferencia del 15% en respuesta completa entre los dos grupos, con un nivel de significación de 0,05.
Características de la tecnología	Apósito impregnado de DMSO 15 minutos. Aplicación de crema de ALA, DMSO y EDTA, 3 horas. Apósito oclusivo. G1: Fuente de luz: Luz de lámpara de amplio espectro: longitud de onda entre 570-740 nm, mediana de dosis de luz 200 J/cm ² G2: Fuentes de luz: Luz láser: 630 nm de longitud de onda, mediana de dosis de luz 100 J/cm ²
Características de los pacientes	Pacientes con lesiones de carcinoma basocelular superficial (grosor menor de 1 mm, diámetro menor de 3 cm). Lesiones confirmadas histológicamente. Sólo se incluyeron pacientes con menos de 6 lesiones. G1: 41 pac, 111 lesiones. Edad media 62,4 años. 34,1% hombres G2: 42 pac, 134 lesiones. Edad media 62 años. 59,5% hombres
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Remisión clínica a los 6 meses post-tratamiento: completa (ausencia de lesión clínicamente evidente), parcial (reducción de volumen >50%). Resultados estéticos: excelente (sin secuelas visibles), bueno (secuelas visibles ligeramente), moderado (decoloración moderada), pobre (decoloración intensa)
Resultados	- Remisión clínica completa a los 6 meses (G1/G2): 86% (95/111) / 82% (110/134) (Diferencias no significativas) - Resultados estéticos excelentes o buenos (G1/G2): 84% (80/95) / 92% (102/110) (Diferencias no significativas) - Efectos adversos (G1/G2): 83% / 76% refieren algún grado de molestia (picor, dolor, supuración, sensación de calor, ardor) (Diferencias no significativas)
Comentarios sobre la calidad del estudio	Dosis de luz variables, según experiencia clínica de cada grupo. No especifica número de sesiones de TFD. Se desconoce si el análisis es por protocolo o por intención de tratar. Seguimiento corto (6 meses). Fuera de protocolo realizan seguimiento a los 12 y 24 meses, de manera retrospectiva y sin análisis estadístico.

ESTUDIO	Kuijpers, 2006
Diseño	Estudio piloto comparativo randomizado
Objetivos	Comparación de efectividad de TFD tópica con ALA frente a TFD tópica con MAL en pacientes con CBC nodular.
Tamaño muestral	39 pacientes (43 lesiones)
Características de la tecnología	Extirpación del tumor sobreelevado en la piel en la mitad del grupo, con aplicación de anestesia tópica mediante spray de etil-clorín Aplicación tópica de MAL 3 h antes. Fuente de luz: luz halógena metal de 600-730 nm; 75 J/cm ² 1 ciclo de tratamiento consta de 2 sesiones separadas 7 días.
Características de los pacientes	Pacientes con CBC nodular primario con diámetro menor de 20 mm, excepto localizados en región periocular y cuero cabelludo. Criterios de exclusión: lesiones pigmentadas, contraindicaciones para cirugía, más de 5 lesiones/paciente 61,5% hombres, mediana edad 68,4 años Grupo MAL: 21 lesiones, media diámetro 8,4 mm; 50% lesiones extirpación previa Grupo ALA: 22 lesiones, media diámetro 8,1 mm; 48% lesiones extirpación previa
Tecnología de comparación	Aplicación tópica de ALA 3 h antes Resto de procedimiento igual al otro grupo
Medida de resultados	Remisión histológica a las 8 semanas de tratamiento (extirpación quirúrgica de área tratada + 3 mm de margen) Dolor medido mediante escala visual analógica (0-10)
Resultados	<u>Remisión histológica completa</u> (MAL/ALA): 71,4%(15/21) /72,7% (16/22) (p=0,924) Extirpación previa (MAL/ALA): 80% (8/10) / 81,8% (9/11) No extirpación previa (MAL/ALA): 63,6% (6/11) en ambos <u>Dolor</u> , expresado en media (MAL/ALA): - Primer tratamiento: 2,84 / 4,38(p=0,09) - Segundo tratamiento: 3,89 / 4,83 (p=0,4)
Comentarios sobre la calidad del estudio	Pacientes sometidos a extirpación previa de región de tumor sobreelevado no randomizados. Se desconoce si el análisis es por protocolo o por intención de tratar. Seguimiento corto (8 semanas).

ESTUDIO	de Haas, 2006
Diseño	Estudio abierto comparativo randomizado prospectivo
Objetivos	Efectividad de ALA-TFD con esquema de única dosis de luz frente a ALA-TFD con dosis de luz de doble fracción, en pacientes con CBC superficial
Tamaño muestral	155 pacientes (505 lesiones)
Características de la tecnología	Retirada inicial de costras Aplicación tópica de ALA + lidocaína 2%, 4 h antes Apósito semipermeable Una dosis de 75 J/cm ² , de tres fuentes de luz: - Láser diodo, 630 nm - Luz roja de banda ancha, 590-650 nm - Dispositivo emisor de diodos, 630 nm
Características de los pacientes	<u>Grupo de dosis única de luz (G1)</u> : 100 pacientes, 243 lesiones. 7 pac inmunocomprometidos, 5 pacientes síndrome de Gorlin. Edad media 57 años. <u>Grupo doble fracción de luz (G2)</u> : 155 pacientes, 262 lesiones. 2 pac inmunocomprometidos, 4 pacientes síndrome de Gorlin. Edad media 56 años. Confirmación de las lesiones histológica o clínica en la misma proporción en los dos grupos; cada paciente presenta al menos una lesión confirmada histológicamente.
Tecnología de comparación	Retirada inicial de costras Aplicación tópica de ALA + lidocaína 2% Apósito semipermeable 1ª dosis de 20 J/cm ² 4 horas después de la aplicación de ALA, 2ª dosis de 80 J/cm ² 6 horas después, de tres fuentes de luz: - Láser diodo, 630 nm - Luz de banda ancha, 590-650 nm - Dispositivo emisor de diodos, 630 nm
Medida de resultados	Remisión clínica completa de las lesiones (ausencia visual de tumor), 4 observaciones en primer año tras tratamiento, 2 en años posteriores hasta 5 años. (seguimiento de 12-41 meses, media 21 meses)
Resultados	<u>Remisión completa (G1/G2)</u> : 89% / 97% (P=0,002) a los 12 meses de tratamiento. No hubo diferencias significativas entre las tres fuentes de luz <u>Dolor</u> : 5% (5/100) en G1 y 9,7% (15/155) en G2 requirieron tratamiento para el dolor.
Comentarios sobre la calidad del estudio	No especifican características de las lesiones. No todas las lesiones han sido confirmadas histológicamente, aunque es similar para los dos grupos. 9 pacientes con síndrome de Gorlin. No detallan recurrencia en el tiempo. Se desconoce si el análisis es por protocolo o por intención de tratar.

ESTUDIO	Oseroff, 2006
Diseño	Estudio de rango de dosis
Objetivos	Efectividad y seguridad de terapia fotodinámica con porfimer sodio en 3 dosis distintas, en pacientes con CBC
Tamaño muestral	70 pacientes (48 pacientes con CBC esporádicos, 22 pacientes con síndrome nevoide)
Características de la tecnología	Administración iv de porfimer sodio dos días antes de la exposición a la fuente de luz. 3 dosis: 0,75; 0,85 y 1 mg/kg. Protección de la luz durante 4-6 semanas posteriores. Fuente de luz: láser argón, longitud de onda 630 nm; dosis 215 J/cm ² ± 10%
Características de los pacientes	(Sólo se detallan aquí las características de los 48 pacientes con CBC esporádicos) Pacientes con CBC primarios o recurrentes difíciles de tratar quirúrgicamente. Lesiones confirmadas histológicamente. Mediana de edad 65 años. Mediana de lesiones 2. 52,1% hombres. Grupos (dosis 0,75/dosis 0,85/dosis 1 mg/kg): 15 pacientes /35 pacientes
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Remisión clínica a los 6 meses post-tratamiento: completa (ausencia de lesión clínicamente evidente), parcial (reducción de volumen >50%). Recurrencia de las lesiones. Registro de eventos adversos basado en llamadas de los pacientes en caso de aparición.
Resultados	(Sólo se detallan aquí los resultados de los 48 pacientes con CBC esporádicos) <u>Remisión clínica completa</u> (dosis 0,75/dosis 0,85/dosis 1 mg/kg): 68,5%/95,8%/90,6%. Diferencias significativas (p<0,0001) entre grupo de dosis 1 mg/kg y el resto. <u>Recurrencia</u> menor en grupo de dosis 1 mg/kg (p<0,0001). Media de seguimiento 35,8 meses. <u>Efectos adversos</u> : No hubo toxicidad sistémica. <5% de pacientes en grupo de dosis 1 mg/kg presentaron fotosensibilidad sintomática.
Comentarios sobre la calidad del estudio	No puede descartarse que los grupos sean heterogéneos en los pacientes con CBC esporádicos. Se desconoce si el análisis es por protocolo o por intención de tratar. No estratifica resultados en CBC superficiales o nodulares. No detalla recurrencia en formato numérico (sólo en curva de supervivencia).

ESTUDIO	Lui, 2004
Diseño	Estudio abierto randomizado de rango de dosis
Objetivos	Efectividad de TFD con verteporfín y luz roja, en pacientes con carcinoma de piel no melanoma
Tamaño muestral	54 pacientes (421 lesiones)
Características de la tecnología	Administración intravenosa de 14 mg/m ² de verteporfín, 1-3 h antes Exposición a luz roja mediante dispositivo emisor de diodos (688 ± 10 nm), tres dosis distintas: 60, 120 ó 180 J/cm ² Si la lesión no presenta remisión clínica completa a los 3 meses, puede ser tratado de nuevo con otra sesión de 18 mg/m ² de verteporfín y la misma dosis de luz.
Características de los pacientes	54 pacientes, media de edad 55 años. Pacientes con al menos dos tumores confirmados histológicamente; con CBC o enfermedad de Bowen. <u>Grupo 60 J/cm²:</u> 21 pacientes, 194 lesiones. 9,2 lesiones por paciente de media. 62% CBC superficial, 24% CBC nodular. 93% lesiones primarias, 7% lesiones recurrentes. 48% diámetro 0,6-1 cm. <u>Grupo 120 J/cm²:</u> 16 pacientes, 117 lesiones. 7,3 lesiones por paciente de media. 66% CBC superficial, 26% CBC nodular. 89% lesiones primarias, 11% lesiones recurrentes. 45% diámetro 0,6-1 cm. <u>Grupo 180 J/cm²:</u> 17 pacientes, 110 lesiones. 6,5 lesiones por paciente de media. 73% CBC superficial, 15% CBC nodular. 98% lesiones primarias, 2% lesiones recurrentes. 53% diámetro 0,6-1 cm.
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Remisión histológica (sin tumor residual) a los 6 meses del último tratamiento con TFD. Remisión clínica completa de las lesiones (ausencia visual de tumor), a las 6 semanas, 3, 6, 12, 18 y 24 meses. Resultado estético: valoración de color, forma y textura de la región tratada. 4 grados: excelente, bueno, satisfactorio, pobre.
Resultados	<u>Remisión histológica (60 / 120 / 180 J/cm²):</u> - CBC nodular: 76,3% / 82,1% / 100% - CBC superficial: 63% / 80% / 97,2% (Diferencias significativas) 6 pacientes (31 lesiones) del grupo de 60 J/cm ² fueron tratados de nuevo a los 3 meses del primer tratamiento. <u>Remisión clínica completa (60 / 120 / 180 J/cm²):</u> - A los 6 meses (n=378): 78% / 88% / 98% - A los 24 meses (n=276): 51% / 79% / 95%

ESTUDIO	Lui, 2004 (Continuación)
	<p><u>Resultado estético excelente a los 24 meses (60 / 120 / 180 J/cm²): 55% / 25% / 20% (aproximado, extraído de gráfica)</u></p> <p><u>Efectos adversos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Durante tratamiento: 50% de pacientes refieren malestar o molestias intensas pero tolerables, 17% intolerable - Tras tratamiento: 72% dolor, 24% prurito, 22% quemadura, 20% edema
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>15 pacientes presentan síndrome de CBC nevoide.</p> <p>Respuesta clínica no está detallada por tipo de tumor.</p> <p>Se desconoce si el análisis es por protocolo o por intención de tratar.</p> <p>Financiado por industria farmacéutica (QLT Inc, Vancouver, British Columbia)</p>

ESTUDIO	Surrenti, 2007
Diseño	Serie de casos
Objetivos	Efectividad de TFD con MAL en lesiones de carcinoma basocelular seleccionados
Tamaño muestral	69 pacientes (118 lesiones)
Características de la tecnología	<p>Retirada inicial de costras en CBC superficial; extirpación de partes visibles de CBC nodular.</p> <p>Aplicación tópica de MAL 3 h antes.</p> <p>Apósito oclusivo</p> <p>Fuente de luz: luz roja incoherente mediante diodos emisores de luz, 634 ± 3 nm; 37 J/cm²</p> <p>Un ciclo consta de dos sesiones separadas por 7 días.</p> <p>Lesiones con remisión parcial 1 mes después de las dos primeras sesiones se tratan de nuevo (máximo 8 sesiones)</p>
Características de los pacientes	<p>Pacientes con CBC superficial o nodular y al menos una característica de las siguientes: contraindicación de cirugía por riesgo quirúrgico (50,7% pacientes), CBC múltiples (24,6% pacientes; 2 síndrome de Gorlin, 2 trasplantados) o recurrentes (21,7% pacientes), solicitud de tratamiento alternativo a la cirugía por parte del paciente (2,9% pacientes).</p> <p>Lesiones diagnosticadas mediante clínica y características dermoscópicas; 35,6% de las lesiones diagnosticadas mediante histología.</p> <p>79,7% (94/118) CBC superficial, 20,4% (24/118) CBC nodular.</p> <p>Díametro medio 1,6 cm. Edad media 66,7 años. 68% hombres.</p>

ESTUDIO	Surrenti, 2007 (Continuación)
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Remisión clínica de la lesión: completa (ausencia clínica de tumor), parcial ($\geq 40\%$ reducción de tamaño) o no remisión ($< 40\%$ reducción de tamaño) a 1, 3, 6, y 12 meses tras tratamiento. Resultados estéticos evaluados por investigador y paciente a los 3, 6 y 12 meses. 4 grados: excelente, bueno, moderado, pobre Efectos adversos evaluados en cada visita. 4 grados: nada, leves, moderados y graves.
Resultados	<u>Remisión de lesiones al mes de las dos primeras sesiones:</u> Superficial: Completa: 89,4% (84/94), Parcial: 10,6% (10/94) Nodular: Completa: 52,2% (12/23), Parcial: 47,8% (11/23) Las lesiones con remisión parcial no mejoraron tras repetición de sesiones <u>Recurrencia:</u> - A los 6 meses: Superficial: 1,2% (1/84) - A los 12 meses: Superficial: 1,2% (1/84) Total lesiones recurrentes: Superficial 2/84 (2,4%) <u>Resultados estéticos:</u> excelentes en 83% (80/96), buenos en 17% (16/96) <u>Efectos adversos:</u> sensación de quemazón, ardor en la piel y dolor local referido por todos los pacientes durante la irradiación con luz, intensidad leve-moderada.
Comentarios sobre la calidad del estudio	No refiere los resultados de todas las medidas que presenta. No existe confirmación histológica de todas las lesiones previa al tratamiento. 2 pacientes con síndrome de Gorlin, 2 pacientes trasplantados.

ESTUDIO	Vinciullo, 2005
Diseño	Estudio prospectivo multicéntrico no comparativo
Objetivos	Efectividad de TFD con MAL en lesiones de carcinoma basocelular difícil de tratar.
Tamaño muestral	102 pacientes (187 lesiones)
Características de la tecnología	Retirada inicial de costras en CBC superficial; extirpación de partes visibles de CBC nodular. Aplicación tópica de MAL 3 h antes. Apósito oclusivo

ESTUDIO	Vinciullo, 2005 (Continuación)
	Fuente de luz: luz roja mediante fuente de luz incoherente, 570-670 nm; 75 J/cm ² Un ciclo consta de dos sesiones separadas por 7 días. Pacientes sin remisión de las lesiones a los 3 meses se tratan con un nuevo ciclo.
Características de los pacientes	Pacientes con CBC superficial o nodular considerado difícil de tratar: localización en zona media facial u oreja, tamaño > 15 mm en extremidades, > 20 mm en tronco o > 15 mm en cara; o pacientes con riesgo de complicaciones quirúrgicas. Lesiones confirmadas histológicamente. Excluidos pacientes con síndrome de Gorlin, xeroderma pigmentosum, lesiones morfeiformes. 90% pacientes incluidos por tumores difíciles de tratar, 3% por riesgo de complicaciones quirúrgicas, 6% ambas razones. 56% CBC superficial, 22% CBC nodular, 22% mixta. 31% (32/102) pacientes y 23% (38/165) lesiones tratados con 2 ciclos. Edad media 64 años. 65% hombres. Del tamaño muestral inicial, 7 pacientes y 39 lesiones excluidos en el análisis de efectividad al inicio del estudio por no presentar lesiones con criterios de inclusión. Sí se incluyen en el análisis de seguridad y en características de la muestra Evaluación efectividad: 95 pacientes, 148 lesiones.
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Remisión histológica completa de la lesión (ausencia de tumor) o no remisión (presencia de tumor) a los 3 meses de tratamiento. Recurrencia tras 12 y 24 meses de seguimiento. Resultados estéticos evaluados por investigador y paciente a los 3 meses, y por investigador a los 12 y 24 meses. Excelente (ningún signo o enrojecimiento o cambio de pigmentación leve), bueno (enrojecimiento moderado o cambio de pigmentación moderado), moderado (leve atrofia, cicatrización o induración), pobre (intensa atrofia, cicatrización o induración) Efectos adversos: notificación espontánea y cuestionario
Resultados	<u>Remisión completa de lesiones a los 3 meses:</u> 93% CBC superficial, 82% CBC nodular, 86% mixto, 89% (131/148) en conjunto. Según criterio de inclusión: 84% región facial media, 88% lesión gran tamaño, 100% riesgo de complicación quirúrgica. <u>Recurrencia:</u> - A los 12 meses: recurren 10 lesiones. Fracasos terapéuticos acumulados a los 12 meses, 18% (27/148) - A los 24 meses: recurren 9 lesiones. Fracasos terapéuticos acumulados a los 24 meses, 24% (36/148)

ESTUDIO	Vinciullo, 2005 (Continuación)
	<p><u>Resultados estéticos buenos o excelentes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Investigador (3/12/24 meses): 65%/79%/84% - Paciente (3 meses): 97% <p><u>Efectos adversos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensación de quemazón: 44% pacientes - Ardor en la piel: 38% pacientes - Dolor local: 25% pacientes - Eritema: 23% pacientes <p>Un paciente presentó dolor y sensación de quemazón de intensidad grave.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>Financiado por industria farmacéutica (Photocure ASA, Oslo, Norway)</p> <p>No especifica número de pacientes con lesiones recurrentes previas al estudio.</p> <p>Relevante pérdida de pacientes y lesiones, justificadas.</p> <p>Dificultad para establecer número de lesiones y pacientes en los que se realiza seguimiento a 12 y 24 meses</p>

ESTUDIO	Horn, 2003
Diseño	Serie de casos (estudio multicéntrico)
Objetivos	Efectividad de TFD con MAL en lesiones de carcinoma basocelular difícil de tratar.
Tamaño muestral	94 pacientes (123 lesiones)
Características de la tecnología	<p>Retirada inicial de costras o escamas.</p> <p>Aplicación tópica de MAL 3 h antes.</p> <p>Apósito oclusivo</p> <p>Fuente de luz: luz roja mediante fuente de luz incoherente, 570-670 nm; 75 J/cm²</p> <p>Un ciclo consta de dos sesiones separadas por 7 días.</p> <p>Pacientes con remisión parcial de las lesiones a los 3 meses se tratan con un nuevo ciclo.</p>
Características de los pacientes	<p>Pacientes con CBC superficial o nodular considerado difícil de tratar: localización en zona media facial u oreja (43% pacientes), tamaño > 20 mm en extremidades, > 30 mm en cuello y tronco o > 15 mm en cara (52% pacientes); lesiones recurrentes tras 2 tratamientos en 1 año (13% pacientes), o localización con riesgo de recurrencia o aparición de nuevas lesiones que no permita tratamiento con cirugía o radioterapia (15% pacientes).</p> <p>Lesiones confirmadas clínica e histológicamente.</p>

ESTUDIO	Horn, 2003 (Continuación)
	De los 94 pacientes, 9 excluidos en el análisis de efectividad al inicio del estudio por no presentar lesiones con criterios de inclusión. Sí se incluyen en el análisis de seguridad. Evaluación de efectividad: 85 pacientes, 108 lesiones. 45,4% CBC superficial, 48,1% CBC nodular. 88% 1 lesión. 59% 1 ciclo, 39% 2 ciclos. Edad media 68 años. 60,6% hombres.
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Remisión completa de la lesión (ausencia de tumor) o parcial (disminución >50% en tamaño) evaluada clínicamente y verificada por biopsia, a los 3 meses de tratamiento. Recurrencia tras 2 años de seguimiento. Resultados estéticos (cicatrización, atrofia, enrojecimiento despigmentación y fibrosis) evaluado por investigador y paciente. Escala: excelente, bueno, moderado, pobre. Efectos adversos: notificación espontánea, cuestionario abierto, hemograma y bioquímica sanguínea.
Resultados	<u>Remisión completa de lesiones a los 3 meses:</u> - Clínica: 92% CBC superficial, 87% CBC nodular, 87% todos. - Histológica: 85% CBC superficial, 75% CBC nodular, 77% todos. 75% (62/83) pacientes presentaron remisión histológica. <u>Recurrencia:</u> - A los 12 meses (68 pac, 80 lesiones): 9% (7/80) lesiones. - A los 24 meses (60 pac, 66 lesiones): 18% (12/66) lesiones. De éstas, 5 lesiones recurren en el 2º año. Tasa de recurrencia en CBC superficial 22%; en CBC nodular 14%. <u>Resultados estéticos buenos o excelentes:</u> - Investigador (3/12/24 meses): 76%/85%/94% - Paciente (6/12 meses): 92%/93% <u>Efectos adversos:</u> - Dolor local o sensación de quemazón: 49% pacientes - Eritema: 39,4% pacientes - Formación de costra: 22,3% pacientes - Edema: 14,9% pacientes
Comentarios sobre la calidad del estudio	Financiado por industria farmacéutica (Photocure ASA, Oslo, Norway) 26% (32/123) lesiones perdidas en seguimiento, justificadas.

ESTUDIO	Soler, 2001
Diseño	Serie de casos.
Objetivos	Efectividad a largo plazo de TFD con MAL en CBC con respuesta completa a corto plazo.
Tamaño muestral	59 pacientes (310 lesiones)
Características de la tecnología	Retirada inicial de costras en CBC superficial; extirpación de partes visibles de CBC nodular. Aplicación tópica de MAL 4 h antes de media, 3h mediana. Apósito semipermeable Fuente de luz: luz halógena de amplio espectro, 570-670 nm, 50-200 J/cm ² (media 73 J/cm ²)
Características de los pacientes	Pacientes con lesiones de CBC con remisión completa a los 3-6 meses tras tratamiento con TFD-MAL (89%, 310/350). Confirmación histológica o citológica de una lesión por paciente. 42,4% hombres, edad media 69 años. Rango de número de lesiones por paciente 1-23. 10% (31/310) lesiones recurrentes. 42%(131/310) CBC superficial, 26% (82/310) CBC nodular con grosor < 2 mm, 28% (86/310) CBC nodular con grosor > 2 mm Exclusión: síndrome Gorlin, tratamiento inmunosupresor, tratamiento previo de las lesiones en los 6 meses anteriores al tratamiento con TFD-MAL.
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Recurrencia de las lesiones tras seguimiento, confirmadas por citología. Remisión completa (desaparición completa del tumor) a largo plazo Resultados estéticos en lesiones no recurrentes tras seguimiento: excelente (sin secuelas visibles), bueno (leve cicatrización, atrofia o cambios en pigmentación), moderado (cicatrización, atrofia o cambios en pigmentación moderadas), pobre (cicatrización, atrofia o cambios en pigmentación intensas).
Resultados	<u>Recurrencia</u> : 11% (33/310); media 35 meses (rango 24-48 meses). CBC superficial: 9% (12/131), CBC nodular <2 mm: 7% (6/82), CBC nodular > 2 mm: 14% (12/86). Lesiones primarias: 8% (28/279). Lesiones recurrentes: 29% (9/31) <u>Remisión completa a largo plazo</u> : 89% (277/310) <u>Resultados estéticos</u> : 83% (230/277) excelentes, 15% (42/277) buenos.
Comentarios sobre la calidad del estudio	No existe confirmación histológica de todas las lesiones previa al tratamiento.

ESTUDIO	de Haas, 2008
Diseño	Serie de casos
Objetivos	Efectividad de ALA-TFD con dosis de luz de doble fracción, en pacientes con lesiones dermatológicas
Tamaño muestral	CBC superficial: 90 pacientes (430 lesiones) CBC nodular: 16 pacientes (20 lesiones)
Características de la tecnología	Retirada inicial de costras Aplicación tópica de ALA al 20% + lidocaína 2% Apósito semipermeable y cubierta protectora de luz 1ª dosis de 20 J/cm ² 4 horas después de la aplicación de ALA, 2ª dosis de 80 J/cm ² 6 horas después, de tres fuentes de luz: - Láser diodo, 630 nm - Luz de banda ancha, 590-650 nm - Dispositivo emisor de diodos, 630 nm
Características de los pacientes	- CBC superficial: Confirmación histológica de al menos una lesión por paciente. 59% hombres, edad media 58 años, media de tamaño de las lesiones 10 mm - CBC nodular: Confirmación histológica de todas las lesiones. 60% hombres, edad media 59 años, media de tamaño de las lesiones 10,3 mm
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Remisión clínica completa de las lesiones (media 23 meses)
Resultados	- CBC superficial: <u>Remisión completa</u> : 97% (419/430) <u>Dolor</u> : 5% (20/430) requirieron anestesia adicional (lidocaína 1%) <u>Resultados estéticos</u> : 4% (18/430) moderados, 96% (412/430) buenos. - CBC nodular: <u>Remisión completa</u> : 80% (16/20) <u>Dolor</u> : 5% (20/430) requirieron anestesia adicional (lidocaína 1%) <u>Resultados estéticos</u> : 10% (2/20) moderados, 90% (18/20) buenos.
Comentarios sobre la calidad del estudio	No especifican si las lesiones son primarias o recurrentes. No existe confirmación histológica de todas las lesiones de CBC superficial previa al tratamiento. Resultados no detallados por tipo de fuente de luz. No refieren tipo de medida de resultados clínicos y estéticos.

ESTUDIO	Baptista, 2006
Diseño	Serie de casos
Objetivos	Efectividad de TFD con ALA en lesiones malignas y precursoras de malignidad
Tamaño muestral	Todas las lesiones: 103 pacientes CBC: 65 pacientes (70 lesiones)
Características de la tecnología	Aplicación tópica de ALA al 20% 4-6 h antes. Apósito oclusivo Dos fuentes de luz: - Lámpara Waldmann 1200, 630 nm, 100 J/cm ² - Luz de espectro de banda múltiple: dos espectros simultáneos (600-720 nm, 1250-1550). Imposibilidad de excluir el infrarrojo, por lo que dejó de utilizarse después de un mes de uso Pacientes sin respuesta completa al mes de tratamiento vuelven a recibir tratamiento, hasta un máximo de 5 sesiones.
Características de los pacientes	103 pacientes con lesiones malignas y precursoras de malignidad (43,6% hombres, edad media 71,6 años). Confirmación mediante biopsia de al menos una lesión por paciente. 65 pacientes con 70 lesiones de CBC: 64 lesiones de CBC superficial, 6 lesiones de CBC nodular
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Remisión clínica al mes de tratamiento: respuesta completa (ausencia de evidencia de tumor), respuesta parcial (reducción del tamaño de la lesión mayor del 50%), no respuesta (reducción menor del 50%) Recurrencia tras seguimiento (mediana 38 meses)
Resultados	(Sólo se detallan aquí los resultados de lesiones de CBC superficial) <u>Remisión clínica:</u> 76% remisión completa, mediana de número de sesiones 3,7 16,2% respuesta parcial 7,8% no respuesta <u>Recurrencia:</u> 12%, 6 lesiones, seguimiento de 9-22 meses.
Comentarios sobre la calidad del estudio	No detalla características de las lesiones. No existe confirmación histológica de todas las lesiones previa al tratamiento. Resultados no detallados según fuente de luz. Notificación de efectos adversos no detallada con precisión ni estratificada por tipo de tumor.

ESTUDIO	Naidenov, 2004
Diseño	Serie de casos
Objetivos	Efectividad de TFD con ALA en CBC
Tamaño muestral	60 pacientes
Características de la tecnología	Aplicación tópica de ALA 4 h antes. Apósito oclusivo. Fuente de luz: luz visible, 635 nm, 150 J/cm ²
Características de los pacientes	Lesiones confirmadas histológicamente. 60% hombres, edad media 70,3 años 40% mujeres, edad media 67,2 años Media tamaño de las lesiones: 9,3 cm ² 65% (39/60) pacientes CBC superficial, 15% (9/60) pacientes CBC planum cicatrisans, 20% (12/60) pacientes CBC nodular.
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Remisión clínica: completa (ausencia completa de lesión), parcial (disminución de tamaño de la lesión), no respuesta (sin mejora) Recurrencia: aparición de nueva lesión tras remisión completa, o aumento de lesión tras remisión parcial.
Resultados	Seguimiento 1-3 años <u>Remisión clínica tras una sesión:</u> Completa: 62% (37/60) pacientes Parcial: 32% (19/60) pacientes Sin respuesta: 6% (4/60) pacientes Recurrencia: 35% estimada a los 24 meses CBC superficial: 5% (2/39) pacientes CBC planum cicatrisans: 33% (3/9) pacientes CBC nodular: 67% (8/12) pacientes
Comentarios sobre la calidad del estudio	No detalla número de lesiones. Remisión clínica no estratificada por tipo de tumor.

ESTUDIO	Clark, 2003
Diseño	Serie de casos
Objetivos	Efectividad de TFD con ALA en lesiones dermatológicas (CBC superficial incluido)
Tamaño muestral	Todas las lesiones: 207 pacientes (483 lesiones) CBC superficial: 81 pacientes (171 lesiones)

ESTUDIO	Clark, 2003 (Continuación)
Características de la tecnología	Retirada inicial de costras o escamas. Aplicación tópica de ALA 4 h antes. Apósito oclusivo Fuentes de luz: - Lámpara con arco de Xenón, 580-720 nm; 150 J/cm ² - Lámpara de halogenuro metálico, luz roja incoherente, 590-730 nm; 125 J/cm ² - Lámpara halógena: luz roja, 570-680 nm; 125 J/cm ² - Láser compacto de diodos: 630 nm; 125 J/cm ² Administración de distintas modalidades de anestesia local en pacientes que refieran dolor o malestar. En caso de lesiones persistentes, las sesiones de tratamiento se repiten cada 3 meses hasta la remisión completa, con un máximo de 4 sesiones.
Características de los pacientes	Pacientes con lesiones dermatológicas (queratosis actínica, enfermedad de Bowen, CBC superficial). Lesiones confirmadas histológicamente. 71% mujeres, mediana de edad 76 (datos de todos los pacientes, independientemente de la lesión)
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Remisión clínica completa de la lesión (ausencia de tumor visible o palpable) o lesión clínicamente persistente, evaluada a los 3 meses de tratamiento. Recurrencia al año de la última sesión de tratamiento. Recogida de datos de efectos adversos.
Resultados	(Se detallan aquí los resultados en CBC superficial, excepto efectos adversos que se detallan resultados de todos los pacientes) <u>Remisión completa de lesiones:</u> 97% (84/87) 76,2% (64/84) 1 sesión de tratamiento, 14,3% (12/84) 2 sesiones. <u>Recurrencia:</u> 4,8% (4/84); mediana de seguimiento 55 semanas (rango 13-134). <u>Efectos adversos:</u> - Dolor: 40,8% (252/618) tratamientos con dolor moderado, 17,5% (108/618) tratamientos con dolor grave. 18% (112/618) requirieron anestesia. - Alteraciones pigmentación: 14/320 lesiones con remisión completa - Formación de cicatriz: 10/320 lesiones con remisión completa
Comentarios sobre la calidad del estudio	No especifica si las lesiones son primarias o recurrentes. Pérdida de pacientes al exponer resultados sin detallar causa. Utilización de diferentes fuentes de luz sin especificar modo de elección. Resultados de efectos adversos no desagregados por tipo de lesión.

ESTUDIO	Xu, 2002
Diseño	Serie de casos
Objetivos	Efectividad de TFD en lesiones de la piel de carcinoma basocelular, escamocelular y enfermedad de Bowen.
Tamaño muestral	88 pacientes (68 con CBC o CEC)
Características de la tecnología	Aplicación tópica de ácido aminolevulínico (ALA) 3-4 h antes. Gasa oclusiva Fuente de luz: HeNe láser de 632.8 nm; 72-100 J/cm ²
Características de los pacientes	34 pacientes con CBC (11 con CBC superficial, 23 con CBC nodular), 32 pacientes con CEC (25 grado I, 6 grado II, 1 grado III), 2 pacientes con carcinoma basal escamocelular (CBEC) Media diámetro lesiones (CBC/CEC/CBEC): 0,87/1,18/1,25 cm Mediana de edad (CBC/CEC): 61,7/71 años. 44% hombres. De los 68 pacientes, 42 presentaban lesiones recurrentes tras varias opciones de tratamiento previo.
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Remisión histológica completa (ausencia de tumor) o parcial (más del 50% del tejido tumoral muerto) Recurrencia tras 1-3 años de seguimiento.
Resultados	CBC: - Superficial: 100% remisión completa tras 1-3 sesiones. - Nodular: 100% remisión completa tras 3-6 sesiones. CEC: 75% remisión completa, 22% parcial; tras 3-6 sesiones. C. basal escamocelular: 100% remisión completa, 6 sesiones. Seguimiento (mediana 18,64; rango 5-42 meses): tasa de recurrencia: 12,5% (4/32) pacientes con CBC; 21,9% (7/32) pacientes con CEC
Comentarios sobre la calidad del estudio	No especifica número de lesiones. No detalla proceso diagnóstico de las lesiones previo al tratamiento.

ESTUDIO	Varma, 2001
Diseño	Serie de casos
Objetivos	Eficacia de TFD con ALA en CBC

ESTUDIO	Varma, 2001 (Continuación)
Tamaño muestral	88 pacientes, 62 lesiones
Características de la tecnología	Retirada inicial de costras Aplicación tópica de ALA al 20% 6 h antes. Apósito oclusivo. Fuente de luz: luz roja incoherente, 630 nm, 105 J/cm ² Pacientes sin respuesta completa al mes de tratamiento vuelven a recibir tratamiento.
Características de los pacientes	88 pacientes (36% hombres, edad media 68 años) con lesiones de queratosis actínica, enfermedad de Bowen o CBC superficial. Lesiones confirmadas histológicamente mediante biopsia; excepto en la presencia de múltiples lesiones en una misma región anatómica, en cuyo caso se realizaba una única biopsia Tamaño medio de las lesiones de CBC superficial: 14 x 11 mm Lesiones excluidas si diámetro > 15 cm o grosor > 1 mm Lesiones sin tratamiento previo o previamente tratadas sin éxito con crioterapia o 5-fluoracilo.
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Remisión clínica al mes de tratamiento: respuesta completa (sin lesión visible o palpable) Recurrencia: cuando la lesión es visible o palpable tras la evaluación al mes de tratamiento.
Resultados	(Sólo se detallan aquí los resultados de CBC superficial) <u>Número de sesiones de tratamiento hasta alcanzar remisión completa (1/2/3/4 sesiones):</u> 82,2% (51/62) / 13% (8/62) / 3,2% (2/62) / 1,6% (1/62) lesiones <u>Remisión clínica al mes:</u> 82% tras una sesión, 95% tras dos sesiones <u>Recurrencia tras 12 meses:</u> 18% (11/61), 6 de las lesiones a los 6 meses. <u>Efectos adversos (de todas las lesiones):</u> Todos los pacientes refirieron alguna molestia durante el tratamiento, en su mayoría sensación de quemazón. En el 15% de los pacientes fue necesario administrar anestesia local debido a la intensidad de las molestias. Tres pacientes presentaron ulceración superficial de la piel de la lesión, que se resolvió en 6 semanas.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Notificación de efectos adversos no detallada con precisión, ni estratificada por tipo de tumor. No existe confirmación histológica de todas las lesiones previa al tratamiento.

ESTUDIO	Thissen, 2000
Diseño	Serie de casos
Objetivos	Eficacia de TFD con ALA en CBC nodular
Tamaño muestral	23 pacientes (24 lesiones)
Características de la tecnología	Extirpación parcial con un raspador. Aplicación tópica de ALA 6 h antes Apósito oclusivo Fuente de luz: luz roja incoherente, 630-635 nm, 120 J/cm ²
Características de los pacientes	Pacientes con 1 a 3 lesiones de CBC nodular menores de 2 cm que no se encuentren localizadas en párpados. Lesiones confirmadas histológicamente.
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Remisión clínica y confirmación histológica de recurrencia a los 3 meses del tratamiento. Resultados estéticos evaluados por investigador y paciente. Presencia de efectos adversos.
Resultados	<u>Remisión clínica e histológica a los 3 meses:</u> 2/24 lesiones presentaron tumor residual evaluadas clínicamente y confirmadas histológicamente. <u>Resultados estéticos:</u> 21/22 lesiones con resultado excelente, 1/22 lesiones con resultado bueno. Efectos adversos: eritema y edema inmediatamente posterior a irradiación con luz en todos los casos.
Comentarios sobre la calidad del estudio	Comunicación corta. No detalla características de los pacientes. No especifica medida de resultados cosméticos.

ESTUDIO	Soler, 1999
Diseño	Serie de casos
Objetivos	Efectividad a largo plazo de TFD con ALA en CBC nodular con respuesta completa a corto plazo.
Tamaño muestral	58 pacientes (119 lesiones)
Características de la tecnología	Retirada inicial de costras y extirpación de partes visibles con raspador. Apósito impregnado de DMSO al 99%, 10-15 minutos.

ESTUDIO	Soler, 1999 (Continuación)
	Aplicación tópica de ALA 20% y DMSO 2%, 3 h antes. Apósito semipermeable. Fuente de luz: luz halógena de amplio espectro, 550-700 nm, 100 J/cm ²
Características de los pacientes	Pacientes con lesiones de CBC nodular con remisión completa a los 3-6 meses tras tratamiento con TFD-ALA (92,4%, 146/158 lesiones; 87%, 73/84 pacientes). De éstos, 58 pacientes (119 lesiones) son incluidos en seguimiento. Lesiones confirmadas histológicamente. No se incluyeron pacientes con síndrome nevoide. Media de número de lesiones por paciente: 2. Grosor \geq 2 mm 10% (12/119) lesiones recurrentes.
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Remisión clínica: completa (desaparición de tumor), parcial (reducción de volumen >50%). Resultados estéticos: excelente (sin secuelas visibles), bueno (leve cicatrización, atrofia o cambios en pigmentación), moderado (cicatrización, atrofia o cambios en pigmentación moderadas), pobre (cicatrización, atrofia o cambios en pigmentación intensas).
Resultados	8% de las lesiones fueron sometidas a una o dos repeticiones de tratamiento hasta presentar remisión completa. Tiempo de seguimiento: rango 12-26 meses, media 17 meses. <u>Remisión clínica:</u> 95% (113/119) remisión completa, 5% (6/119) remisión parcial. <u>Resultados estéticos:</u> 63% (71/113) excelentes, 28% (32/113) buenos.
Comentarios sobre la calidad del estudio	

ESTUDIO	Fink-Puches, 1998
Diseño	Serie de casos
Objetivos	Efectividad de TFD en carcinoma basocelular superficial (CBC) y en carcinoma escamocelular superficial (CEC).
Tamaño muestral	47 pacientes (95 lesiones de carcinoma basocelular superficial y 35 lesiones de carcinoma escamocelular superficial)

ESTUDIO	Fink-Puches, 1998 (Continuación)
Características de la tecnología	<p>Aplicación tópica de ácido aminolevulínico (ALA) 4 h antes. Apósito oclusivo.</p> <p>Fuentes de luz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Luz visible de espectro completo (para CBC y CEC) - Luz visible filtrada; > 515nm (para CEC), > 570 nm (para CBC y CEC) ó > 610 nm (para CBC y CEC). - Luz ultravioleta UV-A (para CBC)
Características de los pacientes	<p>Pacientes con lesiones de carcinoma basocelular superficial (hasta dermis papilar) o lesiones de carcinoma escamocelular superficial (confinado a dermis papilar).</p> <p>Confirmación histológica de una lesión por paciente.</p> <p>Edad mediana 68 años. 38,3% hombres.</p> <p>Diámetro lesiones CBC: de 0,5 a 4,2 cm; CEC: de 1,5 a 6 cm.</p>
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	<p>Remisión clínica 2-4 semanas post-tratamiento: completa (ausencia de lesión clínicamente evidente), parcial (reducción de tamaño >50%).</p> <p>Recurrencia evaluada clínicamente.</p>
Resultados	<p>CBC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remisión completa 86% (82/95) - Remisión parcial 9,5% (9/95) - Recurrencia 44% (36/81), mediana de seguimiento 19 meses. <p>CEC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remisión completa 54,3% (19/35) - Remisión parcial 34,3% (12/35) - Recurrencia 69% (11/16), mediana de seguimiento 8 meses. <p>No hay diferencias significativas en los resultados entre las diferentes fuentes de luz.</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	<p>No existe confirmación histológica de todas las lesiones previa al tratamiento.</p> <p>No especifica número de sesiones de TFD.</p>

ESTUDIO	Wennberg, 1996
Diseño	Serie de casos
Objetivos	Efectividad de TFD con ALA en CBC
Tamaño muestral	37 pacientes
	Aplicación tópica de ALA 3 h antes.

ESTUDIO	Wennberg, 1996 (Continuación)
Características de la tecnología	Cubierto con película de plástico fino Fuente de luz: lámpara de xenón, 620-670 nm, dos grupos de dosis: 75 ó 100 J/cm ²
Características de los pacientes	CBC superficial: 190 lesiones, 37 pacientes. Mediana de edad, 65 años. Media de área de las lesiones, 173 mm ² Lesiones confirmadas histológicamente. (CBC nodular: 10 lesiones, 6 pacientes)
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Remisión clínica a los 3 y 6 meses: A los 3 meses, si la lesión podía distinguirse, se realizaba biopsia para evaluación histológica también. Resultados estéticos: efectos secundarios estéticos si presentaba eritema, alteración de la textura cutánea y despigmentación.
Resultados	(Sólo se detallan aquí los resultados de CBC superficial) <u>Remisión clínica a los 3 meses:</u> 95% lesiones curadas (144/157) <u>Remisión clínica a los 6 meses:</u> no hubo recurrencias No hubo diferencias significativas en resultados en los dos grupos de dosis.
Comentarios sobre la calidad del estudio	17,4% (33) lesiones no son evaluadas, no especifican causa.

ESTUDIO	Orenstein, 1994
Diseño	Serie de casos
Objetivos	Efectividad de TFD con ALA, DMSO, EDTA en pacientes con CBC
Tamaño muestral	48 lesiones (48 pacientes)
Características de la tecnología	Aplicación tópica de ALA al 20% con 2% DMSO y 2% EDTA. Apósito adhesivo de plástico y cubierta de aluminio. Irradiación 4-5 horas después de la aplicación de la crema. Fuente de luz: Luz roja mediante fibra óptica, 600-720 nm, 100 J/cm ²
Características de los pacientes	48 pacientes, con 48 lesiones de CBC. 17 lesiones de CBC superficial, 31 lesiones de CBC nodular. Lesiones confirmadas histológicamente.

ESTUDIO	Orenstein, 1994 (Continuación)
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Remisión clínica e histológica a los 3 meses tras tratamiento: respuesta completa (ausencia de lesión), parcial (reducción > 50% del tamaño de la lesión), no respuesta (reducción < 50% del tamaño de la lesión).
Resultados	<u>Remisión a los 3 meses:</u> - CBC superficial: 100% (17/17) respuesta completa - CBC nodular: 77,4% (24/31) respuesta completa, 22,6% (7/31) respuesta parcial
Comentarios sobre la calidad del estudio	No detalla características de los pacientes ni de las lesiones. Se utilizan dos tipos de fórmula en las cremas, una con 5-ALA y otra con 5-ALA, DMSO y EDTA. No especifica el uso de la primera, ya que al exponer resultados especifica que son tras aplicación de la fórmula 5-ALA, DMSO y EDTA.

ESTUDIO	Wilson, 1992
Diseño	Serie de casos
Objetivos	Eficacia de TFD con Photofrin en CBC
Tamaño muestral	37 pacientes (151 lesiones)
Características de la tecnología	Administración intravenosa de 1mg/kg de dihematoporfirina eter (Photofrin), 48-72 h antes de irradiación con luz. Fuente de luz: luz láser-argón de 630 nm; 72-288 J/cm ² Pacientes con respuesta parcial a los 1-3 meses se tratan de nuevo, con mayor dosis de luz que la anterior.
Características de los pacientes	Pacientes con CBC. Lesiones confirmadas histológicamente. 83% lesiones primarias, 17% lesiones recurrentes. 50% lesiones superficiales, 34% morfeiformes, 16% lesiones nodulares
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Respuesta al tratamiento a los 1-3 meses: completa (ausencia de lesión clínicamente y/o histológicamente evidente), parcial (reducción de tamaño >50%). Recurrencia de las lesiones (media de seguimiento 29 meses, rango 20-43 meses). Notificación de efectos adversos.

ESTUDIO	Wilson, 1992 (Continuación)
Resultados	<p><u>Respuesta al tratamiento:</u> 88% (133/151) completa, 12% (18/151) parcial. 11 lesiones con respuesta parcial fueron tratadas de nuevo, con respuesta completa en todas.</p> <p><u>Recurrencia:</u> 18% (24/133). 19 lesiones que recurrieron fueron tratadas de nuevo, con nueva recurrencia de 5 lesiones.</p> <p><u>Efectos adversos:</u> Quemaduras leves entre 3 semanas y 3 meses después de la administración iv: 24% (9/37) pacientes Edema facial generalizado: 13,5% (5/37) pacientes Dolor local moderado frecuente (no específica %)</p>
Comentarios sobre la calidad del estudio	Respuesta al tratamiento medida de forma clínica o histológica

ESTUDIO	Grapengiesser, 2002
Diseño	Serie de casos
Objetivos	Evaluar el dolor asociado a TFD en lesiones cancerosas y precancerosas en piel
Tamaño muestral	Todas las lesiones: 69 lesiones (60 pacientes) CBC: 31 lesiones
Características de la tecnología	Aplicación tópica de ALA al 20% 4 h antes. Apósito oclusivo Aplicación tópica de EMLA® 1 h antes. Fuente de luz: lámpara Waldman 1200, 600-730 nm, 50-130 J/cm ²
Características de los pacientes	60 pacientes 73,3% hombres, edad media 70 años) con 69 lesiones de queratosis actínica, enfermedad de Bowen o CBC. 2 lesiones CBC nodular, 29 lesiones CBC superficial
Tecnología de comparación	-
Medida de resultados	Medición del dolor inmediatamente después del tratamiento, mediante escala visual analógica del 0 (sin dolor) al 10 (dolor insoportable)
Resultados	Dolor en lesiones de CBC: 3,5
Comentarios sobre la calidad del estudio	No especifica número de pacientes que presentan lesiones de CBC. Resultados de dolor por localización del tumor, por sexo y por tamaño de la lesión no ajustados por tipo de lesión.

Anexo 2. Estudios excluidos

ESTUDIOS EXCLUIDOS	DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO Y MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Bogelund, 2007 ⁵⁸	Serie de casos para valorar factores relacionados con recurrencia tras tratamiento en CBC. No especifica número de casos tratados con un tratamiento u otro, ni tasas de recurrencia; sólo expresa OR de cada tipo de tratamiento y de características del tumor.
Peter, 2006 ⁵⁹	Serie de casos. No refiere características de las lesiones, ni especifica resultados según tipo de tumor. Incongruencia en la presentación de los datos: Refiere que los pacientes presentan en total 193 lesiones de CBC, pero en otro párrafo del texto detalla que, dentro de los tumores presentes en cabeza y cuello, hay 89 carcinomas basocelulares, 45 queratosis actínicas, 6 queratoacantomas y 2 carcinomas escamocelulares.
Moseley, 2006 ⁶⁰	Serie de casos. No especifica las características de la tecnología utilizada en los casos, utiliza distintas fuentes de luz y compuestos químicos tópicos; y no desagrega resultados según los mismos.
Soler, 2000b ⁵⁷	Serie de casos de 20 pacientes en la que se evalúa efectividad de TFD tópica como tratamiento de CBC recurrentes o residuales tras radioterapia. Utiliza dos procedimientos diferentes, uno con aplicación de ALA y dimetilsulfóxido (DMSO); y otro con aplicación de MAL. No estratifica los resultados según utilización de un procedimiento tópico u otro.
Warloe, 1995 ⁵⁶	Estudio cuyo objetivo es evaluar la eficiencia de la TFD con ALA en pacientes con CBC, y la utilización de DMSO y/o EDTA. No evalúa su objetivo, sino que mide efectividad, comparando la utilización de ALA únicamente o la utilización de ALA en combinación con DMSO o DMSO y EDTA. No se especifica con qué criterios se distribuyen los pacientes en unos tratamientos u otros. No realiza análisis estadístico para determinar significación estadística entre los resultados de las distintas opciones de tratamiento.
Fijan, 1995 ⁶¹	Serie de casos. No especifica objetivos del estudio. No detalla características de los pacientes, ni tipo de medida de resultados. Notificación de efectos adversos no detallada con precisión. Variaciones en la posibilidad de utilización de dosis de luz según administración o no de anestesia local.
Svanberg, 1994 ⁶²	Serie de casos para evaluar efectividad de TFD con ALA en CBC. Refieren visitas de seguimiento a la semana, 3 y 12 semanas, y a partir de entonces cada 3 meses hasta un seguimiento entre 6-14 meses. Sólo detallan respuesta al tratamiento a las 3 semanas.
Wang, 1991 ⁶³	Serie de casos. Distinta aplicación de agente (intravenoso o tópico) y distintas fuentes de luz, exponiendo resultados de manera global. No especifica características de las lesiones.

Referencias Bibliográficas

1. Parkin, D.M., Whelan, S.L., Ferlay, J., Teppo, L., Thomas, D.B., eds (2002). *Cancer Incidence in Five Continents. Volume VIII*. Lyon: International Agency for Research on Cancer Scientific Publication; nº 155.
2. Staples M, Elwood M, Burton R, Williams J, Marks R, Giles G. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *MJA* 2006; 184: 6–10.
3. Cancer Research UK. CancerStats incidence UK. Disponible en: http://publications.cancerresearchuk.org/WebRoot/crukstoredb/CRUK_PDFs/CSINC08.pdf [acceso 25 de agosto de 2008].
4. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2008*. Atlanta: American Cancer Society; 2008. Disponible en: <http://www.cancer.org/downloads/STT/2008CAFFfinalsecured.pdf>. Acceso el 16/04/2009.
5. Westby MJ, Bath-Hextall FJ, Macneill JSJ, Herd RM. Photodynamic therapy for localised squamous cell carcinoma of the skin (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD004261. DOI: 10.1002/14651858.CD004261.
6. Ridky TW. Nonmelanoma skin cancer. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007;57(3): 484-501.
7. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Intervenciones para el carcinoma basocelular de la piel. Bath Hextall FJ, Perkins W , Bong J , Williams HC Intervenciones para el carcinoma basocelular de la piel En : *La Biblioteca Cochrane Plus* , 2007 Número 4 Oxford: Update Software Ltd Disponible a: <http://www.update software com 2007>.
8. Neville JAW, Welch E, Leffell DJ. Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. *Nature Clinical Practice Oncology* 2007;4(8):462-469.
9. Vinciullo C, Elliott T, Francis D, Gebauer K, Spelman L, Nguyen R, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for 'difficult-to-treat' basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2005;152(4):765-72.
10. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology. *Eur J Dermatol* 2006;16(4):340-8.
11. Lui H, Hobbs L, Tope WD, Lee PK, Elmets C, Provost N, et al. Photodynamic therapy of multiple nonmelanoma skin cancers with verteporfin and red light-emitting diodes: two-year results evaluating tumor response and cosmetic outcomes. *Arch Dermatol* 2004;140(1):26-32.
12. Horn M, Wolf P, Wulf HC, Warloe T, Fritsch C, Rhodes LE, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol* 2003;149(6):1242-9.
13. Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002;146(4):552-67.

14. Kuijpers DI, Thissen MR, Thissen CA, Neumann MH. Similar effectiveness of methyl aminolevulinate and 5-aminolevulinate in topical photodynamic therapy for nodular basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol* 2006;5(7):642-5.
15. de Haas ER, de Vijlder HC, Sterenborg HJ, Neumann HA, Robinson DJ. Fractionated aminolevulinic acid-photodynamic therapy provides additional evidence for the use of PDT for non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(4):426-30.
16. Hayes Report. Photodynamic Therapy for the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer. HAYES search & summary. March 31, 2008.
17. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. User's Guides to The Medical Literature VI. How to use an overview. *JAMA* 1994; 272 (17): 1367-1371.
18. Guyatt GH, Gordon H, Sackett DL, Cook DJ. User's 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 (21): 2598-2601.
19. Guyatt GH, Gordon H, Sackett DL, Cook DJ. User's Guides to The Medical Literature II. How to use an article about therapy or prevention:B. What Were the results and will they help me in caring for my patients?. *JAMA* 1994; 271 (1): 59-63.
20. Medical Services Advisory Committee (MSAC). Photodynamic therapy for skin and mucosal cancer. Final Assessment Report. MSAC Application 1008. Canberra, ACT: MSAC; May 1999. [Disponibile on-line en: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/959C48A63A8AFD3ECA25745D0080A829/\\$File/1008%20%20Photodynamic%20Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/959C48A63A8AFD3ECA25745D0080A829/$File/1008%20%20Photodynamic%20Report.pdf)] (Último acceso el 16/04/2009.)
21. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Photodynamic therapy for skin cancer - early assessment briefs (Alert). Stockholm : Swedish Council on Technology Assessment in Health Care 2001.
22. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Photodynamic therapy for non-melanoma skin tumours (including premalignant and primary non-metastatic skin lesions). Interventional Procedure Guidance 155. London: NICE, February 2006.
23. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Séguin N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology*, 2005. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):125-43.
24. Basset-Séguin N, Ibbotson S, Emtestam L, et al. Photodynamic therapy using methyl aminolevulinate is as efficacious as cryotherapy in superficial BCC, with better cosmetic results: results of a European randomized and multicenter study. *J dermatolog treat* 2004;15(4):256-69.
25. Basset-Séguin N, Ibbotson S, Emtestam L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M, et al. Methyl aminolaevulinate photodynamic therapy vs.cryotherapy in primary superficial basal cell carcinoma: results of a 36-month follow-up. Abstract P-30 The 85th BAD Annual Meeting 5-8th July 2005, Glasgow, UK. *British Journal of Dermatology* 2005;153(s1):29.
26. Basset-Séguin N. Photodynamic therapy using topical methyl aminolaevulinate versus cryotherapy for treatment of primary superficial basal cell carcinoma: results of a five-year prospective randomized trial. Abstract P-80. *British Association of Dermatologists 86th Annual Meeting*. *British Journal of Dermatology* 2006;155(Suppl 1):57.

27. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, Enejder AM, Andersson-Engels S, Svanberg S, et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001;144(4):832-40.
28. Rhodes LE, de RM, Enstrom Y, Groves R, Morken T, Goulden V, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004;140(1):17-23.
29. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2007;143(9):1131-6.
30. Foley P, Freeman M, Siller G, Gebauer K, Murrell D, Barnetson R, et al. Photodynamic therapy using methylaminolevulinate or placebo cream in nBCC: results of an Australian double-blind, randomized, multicenter study. *Journal of Dermatological Treatment* 2004;15:266.
31. Tope WD, Menter A, El Azhary RA, Lowe NJ, Jarratt M, Rich P, et al. A comparison of topical methylaminolevulinate photodynamic therapy versus placebo photodynamic therapy in nBCC: results of a study performed in the USA. *Journal of Dermatological Treatment* 2004;15:267.
32. Berroeta L, Clark C, Dawe RS, Ibbotson SH, Fleming CJ. Surgery versus debulking curettage plus topical photodynamic therapy for low-risk nodular basal cell carcinomas. Abstract DS-16 The 85th BAD Annual Meeting 5-8th July 2005, Glasgow, UK. *British Journal of Dermatology* 2005;153:79.
33. Berroeta L, Clark C, Dawe RS, Ibbotson SH, Fleming CJ. A randomized study of minimal curettage followed by topical photodynamic therapy compared with surgical excision for low-risk nodular basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2007;157(2):401-3.
34. Smucler R, Vlk M. Combination of Er:YAG laser and photodynamic therapy in the treatment of nodular basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med* 2008;40(2):153-8.
35. Soler AM, ngell-Petersen E, Warloe T, Tausjo J, Steen HB, Moan J, et al. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid with dimethylsulfoxide and ethylenediaminetetraacetic acid: a comparison of two light sources. *Photochem Photobiol* 2000 (a);71(6):724-9.
36. de Haas ER, Kruijt B, Sterenborg HJ, Martino Neumann HA, Robinson DJ. Fractionated illumination significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolevulinic acid photodynamic therapy. *J Invest Dermatol* 2006;126(12):2679-86.
37. Oseroff AR, Blumenson LR, Wilson BD, Mang TS, Bellnier DA, Parsons JC, et al. A dose ranging study of photodynamic therapy with porfimer sodium (Photofrin) for treatment of basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med* 2006;38(5):417-26.
38. Surrenti T, De AL, Di CA, Fargnoli MC, Peris K. Efficacy of photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: an open-label trial. *Eur J Dermatol* 2007;17(5):412-5.
39. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol* 2001;145(3):467-71.

40. J Baptista, C Martinez, L Leite, M Cochito. Our PDT experience in the treatment of non-melanoma skin cancer over the last 7 years. *JEADV* 2006;20: 693–697.
41. Naidenov N, Dencheva R, Tsankov N. Recurrence rate of basal cell carcinoma after topical aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. *Acta Dermatovenerol Croat* 2004;12(3):157-61.
42. Clark C, Bryden A, Dawe R, Moseley H, Ferguson J, Ibbotson SH. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for cutaneous lesions: outcome and comparison of light sources. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19(3):134-41.
43. Xu S, Wang X, Xu W, Xia Y, Zhang C. Evaluation of photodynamic therapy of skin cancers with partial differential alpha-aminolevulinic acid. *Chin Med J (Engl)* 2002;115(8):1141-5.
44. Varma S, Wilson H, Kurwa HA, Gambles B, Charman C, Pearse AD, et al. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. *Br J Dermatol* 2001;144(3):567-74.
45. Thissen MR, Schroeter CA, Neumann HA. Photodynamic therapy with delta-aminolaevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. *Br J Dermatol* 2000;142(2):338-9.
46. Soler AM, Warloe T, Tausjo J, Berner A. Photodynamic therapy by topical aminolevulinic acid, dimethylsulphoxide and curettage in nodular basal cell carcinoma: a one-year follow-up study. *Acta Derm Venereol* 1999;79(3):204-6.
47. Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A, Kerl H, Wolf P. Long-term follow-up and histological changes of superficial nonmelanoma skin cancers treated with topical delta-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 1998;134(7):821-6.
48. Wennberg AM, Lindholm LE, Alpsten M, Larko O. Treatment of superficial basal cell carcinomas using topically applied delta-aminolaevulinic acid and a filtered xenon lamp. *Arch Dermatol Res* 1996;288(10):561-4.
49. Orenstein A, Kostenich G, Tsur H, Roitman L, Ehrenberg B, Malik Z. Photodynamic therapy of human skin tumors using topical application of 5-aminolevulinic acid, DMSO and EDTA. *Proc SPIE* 1994;2325: 100-5.
50. Santoro O, Bandieramonte G, Melloni E, Marchesini R, Zunino F, Lepera P, et al. Photodynamic therapy by topical meso-tetraphenylporphinesulfonate tetrasodium salt administration in superficial basal cell carcinomas. *Cancer Res* 1990; 50(15):4501-3.
51. Wilson BD, Mang TS, Stoll H, Jones C, Cooper M, Dougherty TJ. Photodynamic therapy for the treatment of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1992;128(12):1597-601.
52. Grapengiesser S, Gudmundsson F, Larkö O, Ericson M, Rosén A, Wennberg AM. Pain caused by photodynamic therapy of skin cancer. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:493-7.
53. Oseroff, AR. A phase II trial of 4-5 hour and 18-24 hour applications of 20% topical ALA for photodynamic therapy of cutaneous carcinomas and actinic keratoses (NCT00002975). Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov>. US National Institutes of Health [acceso 1 agosto de 2008].
54. Kelleners-Smeets N. Three non-invasive treatment options of superficial basal cell carcinoma: Photodynamic therapy (PDT) vs imiquimod vs 5-fluoracil: TTOP-Sbcc trial

(N0436118001) Disponible en: <http://www.controlled-trials.com>. Current Controlled Trials [acceso 1 agosto de 2008].

55. Roberts F. Phase II/III study to investigate the efficacy of 5-aminolaevulinic acid (ALA)-based photodynamic therapy in the treatment of Bowen's disease, actinic keratoses and study the effect of dose fractionation for superficial basal cell carcinomas (N0436118001) Disponible en: <http://www.controlled-trials.com>. Current Controlled Trials [acceso 1 agosto de 2008].
56. Warloe T, Peng Q, Heyerdahl H, Moan J, Steen HB, Giercksky KE. Photodynamic Therapy with 5-Aminolevulinic Acid Induced Porphyrins and DmsO/Edta for Basal Cell Carcinoma. *Proc Soc Photo Opt Instrum Eng* 1995;2371:226-35.
57. Soler AM, Warloe T, Tausjo J, Giercksky KE. Photodynamic therapy of residual or recurrent basal cell carcinoma after radiotherapy using topical 5-aminolevulinic acid or methylester aminolevulinic acid. *Acta Oncol* 2000 (b);39(5):605-9.
58. Bogelund FS, Philipsen PA, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2007;87(4):330-4.
59. Peter S, Witold Z, Peter H, Alexander B. Comparison between mALA- and ALA-PDT in the treatment of basal cell carcinomas - art. no. 613917. *Proc Soc Photo Opt Instrum Eng* 2006;6139:279-86.
60. Moseley H, Ibbotson S, Woods J, Brancalion L, Lesar A, Goodman C, et al. Clinical and research applications of photodynamic therapy in dermatology: experience of the Scottish PDT Centre. *Lasers Surg Med* 2006;38(5):403-16.
61. Fijan S, Honigsmann H, Ortel B. Photodynamic therapy of epithelial skin tumours using delta-aminolaevulinic acid and desferrioxamine. *Br J Dermatol* 1995;133(2):282-8.
62. Svanberg K, Andersson T, Killander D, Wang I, Stenram U, ndersson-Engels S, et al. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-amino levulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol* 1994;130(6):743-51.
63. Wang J, Gao M, Wen S, Wang M. Photodynamic therapy for 50 patients with skin cancers or precancerous lesions. *Chin Med Sci J* 1991;6(3):163-5.



P.V.P.: 10 euros