

Cirugía, 5-Fluorouracilo Tópico y Terapia Fotodinámica en la Enfermedad de Bowen

Resumen objetivo elaborado

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

Surgical Excision Versus Topical 5% 5-Fluorouracil and Photodynamic Therapy in Treatment of Bowen's Disease: A Multicenter Randomized Controlled Trial

de

Ahmady S, Nelemans P, Mosterd K y colaboradores

integrantes de

Maastricht University Medical Center, Maastricht, Países Bajos; Maastricht University, Maastricht, Países Bajos

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

Journal of the American Academy of Dermatology

90(1):58-65, Ene 2024



El tratamiento tópico con 5-fluorouracilo al 5% no es inferior a la escisión y se asocia con mejores resultados cosméticos. Por lo tanto, se debe preferir el 5-fluorouracilo a la escisión y a la terapia fotodinámica para el tratamiento de la enfermedad de Bowen.

Introducción

La enfermedad de Bowen, un carcinoma de células escamosas (CCE) *in situ*, tiene una incidencia de entre 14.9 y 27.8 por cada 100 000 sujetos en América del Norte. Debido a que la enfermedad de Bowen no es invasiva, el tratamiento tiene como objetivo disminuir el riesgo potencial de progresión a CCE invasivo. Existen múltiples opciones de tratamiento para la enfermedad de Bowen, de las cuales la escisión, la terapia fotodinámica (TFD) y el 5-fluorouracilo tópico son las que se indican con mayor frecuencia. Los tratamientos difieren en la duración, la eficacia clínica, los eventos adversos y los costos. La escisión es el tratamiento más eficaz para lograr la eliminación sostenida de la lesión en el 95% o más un año después del tratamiento. En el contexto de la cirugía, se recomienda un margen de seguridad de 5 mm, un abordaje que, sin embargo, genera cicatrices relativamente grandes y, probablemente, excesivas para estas lesiones epidérmicas, superficiales. Por lo tanto, los tratamientos no invasivos son opciones aceptables, con mejores resultados cosméticos y con la oportunidad de tratar múltiples lesiones a la vez, potencialmente a costos más bajos que la escisión. No obstante, los tratamientos no invasivos podrían asociarse con mayor riesgo de recurrencia.

Los índices de fracasos terapéuticos de los tratamientos no invasivos no se conocen; en una revisión Cochrane sobre el tratamiento de la enfermedad de Bowen se incluyeron 9 ensayos controlados y aleatorizados que compararon varios tratamientos no invasivos entre sí, pero ninguno comparó tratamientos no invasivos con escisión, de modo que no fue posible establecer recomendaciones específicas para la práctica clínica. En este contexto, el objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia del 5-fluorouracilo tópico al 5% (5-FU5%), la TFD con metilaminolevulinato (TFD-MAL) y la escisión quirúrgica en pacientes con enfermedad de Bowen.

Métodos

El ensayo multicéntrico de no inferioridad se realizó en los departamentos de dermatología de 4 hospitales de los Países Bajos; se analizaron pacientes de 18 años o más con enfermedad de Bowen primaria, histológicamente probada, de entre 4 y 40 mm. En los pacientes con más de una lesión se consideró la lesión más accesible o la lesión más grande, en ubicaciones igualmente accesibles. Después de la estratificación según el centro participante y el tamaño de la lesión (entre 4 y 20 mm, y entre 21 y 40 mm), los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a 1 de los 3 tratamientos. Durante las visitas de seguimiento, un dermatólogo supervisor que desconocía el tratamiento asignado determinó la evolución clínica, incluidas las recurrencias y el resultado cosmético. Los pacientes conocían el tratamiento asignado debido a la naturaleza de las terapias investigadas. La escisión quirúrgica estándar fue realizada por el propio médico del paciente con un margen de seguridad de 5 mm, bajo anestesia local, seguida de un examen histológico de rutina. Las suturas se retiraron después de 1 a 2 semanas. En el grupo de 5-FU5%, el paciente aplicó la crema sobre la lesión en una capa fina dos veces al día durante 4 semanas. En el grupo de TFD-MAL, una enfermera capacitada aplicó una fina capa de crema MAL a la lesión y la cubrió con una lámina bloqueadora de luz y un vendaje oclusivo durante 3 horas. Luego se iluminó el área con un diodo emisor de luz durante 7.23 minutos. Después de la iluminación, el lugar de tratamiento se cubrió con un vendaje oclusivo durante 48 horas. Este procedimiento se repitió 1 semana después de la primera sesión de TFD. Para los pacientes asignados a 5-FU5% o a TFD-MAL, la respuesta inicial al tratamiento se evaluó 3 meses después del tratamiento. A los 12 meses del tratamiento se evaluó la respuesta en todos los pacientes. Cualquier signo clínico de recurrencia fue confirmado mediante histología con biopsia por sacabocados de 3 mm.

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes con curación sostenida de la lesión (ausencia de lesiones residuales o recurrencia), 12 meses después de finalizado el tratamiento. Los criterios secundarios de valoración fueron el porcentaje de pacientes con eliminación de la lesión a los 3 meses del tratamiento, la proporción de enfermos con resultados cosméticos de buenos a excelentes a los 12 meses, y el tipo y la gravedad de los eventos adversos. El resultado cosmético fue calificado después de 12 meses por 2 observadores independientes y por el paciente, como excelente, bueno, moderado o malo. El dolor o la sensación de ardor se calificaron con escalas numéricas de 10 puntos. La gravedad de otros eventos adversos, como eritema, costras, prurito, descamación, edema, vesículas y ampollas se calificó en una escala de cuatro puntos (ausente, leve, moderada o grave). El estudio tuvo un diseño de no inferioridad para explorar en qué medida las ventajas del tratamiento no invasivo son contrarrestadas por un mayor riesgo de recurrencia o de lesiones residuales, en comparación con la cirugía. Durante un periodo de inclusión de 18 meses pudieron incluirse 250 pacientes con enfermedad de Bowen. A partir de un estudio previo de observación se asumió que la proporción de pacientes con eliminación sostenida a los 12 meses después de la escisión podría ser del 95% respecto de 85%, luego del tratamiento con 5-FU5% o TFD-MAL. Se calcularon las diferencias absolutas en las proporciones de pacientes con eliminación sostenida de las lesiones al año y los intervalos de confianza unilaterales del 95% (IC 95%). Se utilizó un margen de no inferioridad del 22%. Para los criterios secundarios de valoración, la significancia estadística de las diferencias entre grupos se conoció mediante la prueba de *Chi-cuadrado* o la prueba de la *t*, según el caso. Se realizaron análisis en la población con intención de tratar (PIT) y la población por protocolo (PP). La PIT modificada y la PP estuvieron integradas por pacientes que fueron aleatorizados y para quienes se dispuso de datos para el criterio principal de valoración. Los valores de $p \leq 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Entre mayo de 2019 y enero de 2021 se analizaron 486 pacientes; un total de 250 pacientes fueron asignados aleatoriamente a escisión (n: 84), 5-FU5% (n: 82) o TFD-MAL (n: 84). Cuatro pacientes no iniciaron el tratamiento y 14 pacientes fueron tratados, pero no asistieron a la visita de seguimiento de 12 meses. Se produjeron catorce cruces antes del inicio del tratamiento asignado debido al retraso del tratamiento con TFD-MAL o la escisión debido a la pandemia de COVID-19, o porque el médico tratante o el paciente prefirieron un tratamiento diferente: 8 pacientes asignados a la escisión recibieron 5-fluorouracilo (n: 6) o TFD-MAL (n: 2), 1 paciente asignado a 5-FU5% recibió TFD-MAL y 5 pacientes asignados a TFD-MAL recibieron escisión (n: 3) o 5-FU5% (n: 2). No se observaron diferencias importantes en las características iniciales entre los grupos de tratamiento.

Eficacia

En los análisis en la PIT modificada se evaluaron los datos de 232 pacientes que comenzaron el tratamiento y que asistieron a la visita de seguimiento a los 12 meses. Un año después del tratamiento, la proporción de pacientes con eliminación sostenida de la lesión fue del 97.4% (75 de 77) en el grupo de cirugía, del 85.7% (66 de 77) en el grupo

de tratamiento con 5-FU5% y del 82.1% (64 de 78) para la TFD-MAL. La diferencia absoluta en la probabilidad de eliminación sostenida a 1 año entre el 5-FU5% y la escisión fue -11.7% (IC del 95%: -18.9 a -4.5; $p = 0.0049$). Para la diferencia entre la TFD-MAL y la escisión, la diferencia fue -15.4% (IC del 95%: -23.1 a -7.6; $p = 0.00078$). Los resultados en la PP fueron similares: al año del tratamiento, la proporción de pacientes con eliminación sostenida fue del 97.2% (70 de 72) para la escisión, del 86.9% (73 de 84) para el uso de 5-FU5% y del 81.6% (62 de 76) para la TFD-MAL. La diferencia absoluta entre el 5-FU5% y la escisión fue de -10.3% (IC del 95%: -17.2 a -3.5; $p = 0.01044$) y de -15.6% (IC del 95%: -23.6 a -7.6, $p = 0.001001$) entre la TFD-MAL y la cirugía.

Criterios secundarios de valoración

A los 3 meses del tratamiento, la proporción de pacientes con curación fue del 97.6% para la escisión, del 93.8% para el 5-FU5% y del 88.8% para la TFD-MAL. Los investigadores y los pacientes refirieron resultados buenos o excelentes significativamente más a menudo después del tratamiento con 5-FU5% y TFD-MAL que después de la cirugía.

No se produjeron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. El porcentaje de pacientes con adhesión del 100% fue del 95.1% en el grupo de 5-FU5% y de 97.6% en el grupo de TFD-MAL debido a que 2 pacientes fueron sometidos solo a 1 sesión de TFD por dolor.

Discusión y conclusión

Los resultados del presente estudio indican que en pacientes con enfermedad de Bowen, la probabilidad de eliminación sostenida de las lesiones a los 12 meses es significativamente mayor después de la escisión en comparación con el tratamiento no invasivo. Los límites inferiores de los intervalos de confianza unilaterales del 95% indican que, en comparación con la escisión, no se puede excluir un aumento del fracaso del tratamiento del 18.9% (después del uso de 5-FU5%) y del 23.1% (después de TFD-MAL). Sin embargo, los resultados también muestran que ambos tratamientos no invasivos conducen con mucha más frecuencia a resultados cosméticos buenos o excelentes.

Los dos tratamientos no invasivos son menos efectivos que la cirugía. Las recomendaciones para el tratamiento no invasivo implicarían aceptar una disminución considerable de la eficacia. La escisión con un margen de seguridad de 5 mm es un tratamiento muy seguro, pero puede considerarse un tratamiento excesivo para una neoplasia intraepitelial, especialmente si se tiene en cuenta que las recurrencias pueden detectarse fácil y oportunamente durante el seguimiento y pueden ser extirpadas sin dificultades. No obstante, en comparación con la cirugía, ambos tratamientos no invasivos se asocian con buen resultado cosmético. La incidencia en aumento de la enfermedad de Bowen supone una gran carga para los servicios de atención sanitaria. En estudios futuros se deberá analizar la rentabilidad de los tratamientos no invasivos en comparación con la escisión. Las limitaciones de este estudio son el hecho de que la mitad de los pacientes elegibles rechazaron participar, lo que puede comprometer la validez externa. Además, el periodo de seguimiento se limitó a 1 año y las diferencias en las tasas de éxito entre los tratamientos pueden cambiar durante el seguimiento. En conclusión, el tratamiento tópico con 5-FU5% no podría ser

inferior a la escisión quirúrgica, mientras que para la TFD-MAL no se pudo confirmar la no inferioridad respecto de la escisión. Como el 5-fluorouracilo no es inferior y se asocia

con mejores resultados cosméticos que la escisión, debería preferirse el uso de 5-FU5% a la escisión y TFD-MAL para el tratamiento de la enfermedad de Bowen.



Investigación+Documentación S.A. publica los contenidos científicos con procedimientos editoriales y técnicos propios. Los documentos que integran su base de datos Salud Pública son provistos por la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), centros de investigación acreditados, fuentes científicas internacionalmente reconocidas y expertos que se desempeñan en prestigiosas instituciones académicas de América Latina y el mundo.

