

# Braquiterapia endoluminal en el tratamiento del cáncer de esófago

CT2010/04

CONSULTAS TÉCNICAS

**avalia-t**

Axencia de Avaliación de  
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia



# **Braquiterapia endoluminal en el tratamiento del cáncer de esófago**

CT2010/04

*Santiago de Compostela, junio de 2010*

**Dirección avalia-t**

*María Luisa López García*

**Autor**

*Gerardo Atienza Merino*

**Documentalista**

*Beatriz Casal Acción*

Para citar este informe:

Atienza Merino G. Braquiterapia endoluminal en el tratamiento del cáncer de esófago. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2010. Serie Avaliación de tecnoloxías. Consultas Técnicas; CT2010/04.

#### REVISIÓN EXTERNA

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, agradece a **D. Victor Manuel Muñoz Garzón**, del Servicio de Oncología Radioterápica del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t), sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

El presente informe es propiedad de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

**Conflicto de intereses:** el autor declara la ausencia de conflicto de intereses en la elaboración del presente documento.

**Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t**

**Dirección Xeral de Saúde Pública e Planificación**

C/ San Lázaro s/n

15781-Santiago de Compostela

Teléfono: 881 541 831 Fax: 881 542 854

Dirección electrónica: <http://avalia-t.sergas.es>

Correo electrónico: [avalia-t@sergas.es](mailto:avalia-t@sergas.es)

Depósito legal: C 3632-2010

Documento publicado exclusivamente en Internet.

LISTA DE ABREVIATURAS	5
LISTA DE FIGURAS Y TABLAS	7
RESUMEN	9
SUMMARY	11
<b>1 INTRODUCCIÓN</b>	<b>13</b>
1.1 EL CÁNCER DE ESÓFAGO	13
1.1.1 Epidemiología	13
1.1.2 Clasificación histológica	15
1.2 OPCIONES GENERALES DE TRATAMIENTO	16
<i>Tratamiento quirúrgico</i>	17
<i>Radioterapia</i>	17
<i>Quimioterapia</i>	18
<i>Tratamiento combinado</i>	18
<i>Tratamiento de carácter paliativo</i>	18
1.3 BRAQUITERAPIA ENDOLUMINAL	19
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>21</b>
<b>3 MÉTODOS</b>	<b>23</b>
3.1 REVISIÓN DE LA LITERATURA	23
3.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS	23
3.3 EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN	24
3.4 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD Y CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS	24
<b>4 RESULTADOS</b>	<b>25</b>
4.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	25
4.2 REVISIONES SISTEMÁTICAS	26
4.3 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	28
4.3.1 Tratamiento paliativo del cáncer de esófago	29
<b>5 DISCUSIÓN</b>	<b>43</b>
5.1 METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS	43
5.2 SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATOS A BRAQUITERAPIA	43
5.3 LA BRAQUITERAPIA COMO TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CÁNCER DE ESÓFAGO AVANZADO	44
5.3.1 Dosis, fraccionamiento y momento de aplicación de la braquiterapia	46
5.3.2 Papel de añadir RTE a la braquiterapia	47
5.3.3 Estudios combinados (RTE + braquiterapia + quimioterapia)	48
5.3.4 Estudios comparativos entre braquiterapia y el stent endoluminal	49
5.4 LA BRAQUITERAPIA COMO TRATAMIENTO DEFINITIVO DEL CÁNCER DE ESÓFAGO	50
5.5 SEGURIDAD DE LA TÉCNICA	51
<b>6 CONCLUSIONES</b>	<b>55</b>
<b>7 RECOMENDACIONES</b>	<b>57</b>
<b>8 BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>59</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>67</b>
ANEXO 1. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE ESÓFAGO (8)	67
ANEXO 2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	69
ANEXO 3. ARTÍCULOS EXCLUIDOS	73
ANEXO 4. CLASIFICACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA	75
ANEXO 5. RESUMEN DESCRIPTIVO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	77



## LISTA DE ABREVIATURAS

- **ABS:** *American Brachytherapy Society*
- **AETS:** Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
- **AJCC:** *American Joint Committee on Cancer*
- **BRQ:** braquiterapia
- **BRQ-AT:** braquiterapia de alta tasa de dosis
- **BRQ-BT:** braquiterapia de baja tasa de dosis
- **CIE-9-MC:** Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª edición, modificación clínica
- **CMBDH:** Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria
- **DARE:** *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*
- **ECA:** ensayo clínico aleatorizado
- **EORTC QLQ-C30:** *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (Questionnaire Core 30, version 3.0)*
- **EORTC QLQ-OES18:** *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (Questionnaire Oesophageal Module)*
- **Gy:** gray
- **HTA:** *Health Technology Assessment*
- **ICTRP:** *International Clinical Trials Registry Platform*
- **NHSEED:** *NHS Economic Evaluation Database*
- **PTV:** volumen de planificación
- **R3DC:** radioterapia tridimensional conformada
- **RIO:** radioterapia intraoperatoria
- **RTE:** radioterapia externa
- **RTOG:** *Radiation Therapy Oncology Group*
- **SLD:** supervivencia libre de disfagia
- **TNM:** tumor, adenopatías, metástasis



## LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios recuperados .....	25
Tabla 1. Tasa cruda y estandarizada por edad de cáncer de esófago en diferentes regiones del mundo.....	13
Tabla 2. Estimación de casos incidentes y muertes por cáncer de esófago en Europa en el año 2006.....	14
Tabla 3. Número de ingresos por cáncer de esófago y número de esofagectomías en Galicia. ....	14
Tabla 4. Distribución de las esofagectomías realizadas en Galicia en el periodo 2000-2008.....	15
Tabla 5. Factores de riesgo del cáncer esofágico.....	16
Tabla 6. Modalidades paliativas del cáncer esofágico.....	19
Tabla 7. Resultados del estudio de Kulhavy et al. (1995). ....	27
Tabla 8. Resultados del estudio de Sur et al. (1996).....	27
Tabla 9. Principales características de los estudios incluidos.....	29
Tabla 10. Estudios de carácter paliativo con braquiterapia.....	31
Tabla 11. Estudios de carácter paliativo con BRQ + RTE.....	31
Tabla 12. Estudios de carácter paliativo con BRQ vs BRQ + RTE.....	32
Tabla 13. Estudios de carácter paliativo con RTE vs RTE + BRQ.....	33
Tabla 14. Estudios de carácter paliativo con RTE + BRQ + Quimioterapia.....	35
Tabla 15. Estudios de carácter paliativo con BRQ vs Stent endoluminal.....	36
Tabla 16. Estudios en los que la braquiterapia se utilizó con intención definitiva.....	39
Tabla 17. Efectos adversos observados en los estudios incluidos.....	52



## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de esófago supone un importante problema de salud pública debido a su morbilidad y a su pobre pronóstico. Su comportamiento suele ser agresivo y el curso clínico se caracteriza por aparición progresiva de disfagia. La braquiterapia concentra la radiación en las áreas afectadas de manera que los efectos secundarios se reducen al evitar el tejido sano circundante, por lo que en los últimos años su papel en el cáncer de esófago se ha visto incrementado.

**Objetivos:** Evaluar la efectividad de la braquiterapia endoluminal con alta tasa de dosis en el tratamiento del cáncer de esófago, en términos de recurrencia, supervivencia, control de síntomas y calidad de vida de los pacientes, así como determinar la seguridad de dicho procedimiento en términos de toxicidad de la radioterapia.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda de la literatura científica, desde enero de 1990 hasta febrero de 2010, en las siguientes bases de datos: Medline, Embase, HTA, DARE, NHSEED, Cochrane Library Plus, *Web of science*, IME, *Clinical Trials Registry*, *ICTRP* y *Current controlled trials*. De los artículos resultantes se seleccionaron únicamente aquellos que cumplieron los criterios de selección, procediéndose posteriormente a la extracción de datos y a una síntesis de la evidencia.

**Resultados y discusión:** Se seleccionaron 31 estudios para su evaluación a texto completo, de los que 22 cumplieron los criterios de inclusión. Se observaron unos elevados porcentajes de mejoría en los estudios en los que la braquiterapia se utilizó como tratamiento paliativo de la disfagia del cáncer de esófago avanzado. Cuando la braquiterapia se utilizó como tratamiento definitivo, los buenos resultados se obtuvieron únicamente en los tumores con afectación exclusiva de la mucosa.

**Conclusiones:** La braquiterapia con carácter paliativo podría considerarse en cánceres de esófago con lesiones irresecables o metástasis a distancia. En ellos, la braquiterapia de alta tasa de dosis mostró ser un método rápido y efectivo de alivio de la disfagia y una alternativa adecuada a los stents. Las dosis recomendables oscilarían entre 12-15 Gy, con fraccionamiento de la misma. La braquiterapia podría utilizarse también en tumores localizados y de bajo estadio, cuando no sean operables o cuando los pacientes rechacen la cirugía, tengan una edad elevada o una mala condición clínica. Los principales efectos adversos de la técnica son el desarrollo de estenosis esofágica y fístulas y la hemorragia. Complicaciones menores son el dolor retroesternal leve y la esofagitis post-radiación.

**Recomendaciones:** La braquiterapia endoluminal parece una opción razonable como tratamiento paliativo de casos seleccionados de disfagia asociada al cáncer de esófago avanzado y en casos de cáncer de mucosa esofágica no susceptibles de cirugía. Su implementación requiere la creación de un equipo multidisciplinar experimentado, un correcto protocolo de trabajo y una estricta adherencia al mismo. Sería recomendable una centralización de la técnica en el menor número de centros posible y la realización de estudios de calidad y de suficiente robustez estadística que permitan la realización de conclusiones firmes.



## SUMMARY

**Introduction:** Due to its morbidity and poor prognosis, cancer of the oesophagus is an important public health problem. This cancer tends to display an aggressive pattern of behaviour, with a disease course characterised by the progressive appearance of dysphagia. By concentrating radiation in the areas affected and avoiding the surrounding healthy tissue, brachytherapy serves to reduce side effects and has thus assumed a growing role in oesophageal cancer in recent years.

**Objectives:** This study sought to: assess the effectiveness of high-dose-rate endoluminal brachytherapy in the treatment of oesophageal cancer, in terms of recurrence, survival, control of symptoms and patients' quality of life; and ascertain the safety of this procedure in terms of the toxicity of radiotherapy.

**Methods:** A search was made of the scientific literature, from January 1990 to February 2010, in the following databases: Medline; Embase; Health Technology Assessment (HTA); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); NHS Economic Evaluation Database (NHSEED); Web of Science, *Índice Médico Español (IME)*, Clinical Trials Registry, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and Current Controlled Trials. From among the papers yielded by the bibliographic search, only those were selected that met the selection criteria; data were then extracted and the evidence summarised.

**Results and discussion:** A total of 31 studies were selected for assessment of the full text. Of these, 28 met the inclusion criteria. High percentages of improvement were reported in studies in which brachytherapy was used as palliative treatment for dysphagia in advanced oesophageal cancer. When brachytherapy was used as definitive treatment, good results were obtained only in the case of tumours with exclusive mucosal involvement.

**Conclusions:** Brachytherapy of a palliative nature could be considered in oesophageal cancers with unresectable lesions or distant metastases. In such cases, high-dose-rate brachytherapy has proved to be a swift and effective method of relieving dysphagia and a suitable alternative to stents. Using a fractionation schedule, a dose range of 12 to 15 Gy would be advisable. Brachytherapy could also be used for localised, early-stage tumours, where these were not operable or where patients rejected surgery, were of an advanced age or had a poor clinical condition. The main adverse effects of the technique are development of oesophageal stenosis and fistulae, and haemorrhages. Minor complications include mild retrosternal pain and post-radiation oesophagitis.

**Recommendations:** Endoluminal brachytherapy would appear to provide a reasonable option for palliative treatment in selected cases of dysphagia associated with advanced oesophageal cancer, and in cases of oesophageal mucosal cancer not susceptible to surgery. Its implementation calls for the creation of an experienced multidisciplinary team, an appropriate work protocol and strict adherence to same. It would be advisable for the technique to be centralised at the smallest number of health centres possible, and for quality studies to be conducted that were of sufficient statistical robustness to ensure that firm conclusions could be drawn.



# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 El cáncer de esófago

Es el octavo cáncer más frecuente en el mundo (1) y supone un importante problema de salud pública debido a su morbilidad y a su pobre pronóstico. Su comportamiento suele ser agresivo y el curso clínico caracterizado por aparición progresiva de disfagia, primeramente para sólidos y posteriormente también para líquidos.

### 1.1.1 Epidemiología

A nivel mundial, la tasa de incidencia ajustada por edad del cáncer de esófago es de 11,5 por 100 000 habitantes/año y la mortalidad ajustada, de 9,65 por 100 000 (2). Existen grandes variaciones geográficas debido a la diferente distribución de los factores ambientales y socioculturales implicados en su etiología (Tabla 1).

Tabla 1. Tasa cruda y estandarizada por edad de cáncer de esófago en diferentes regiones del mundo.

País / Región	Incidencia			Mortalidad			Prevalencia	
	Casos	Tasa cruda	Tasa Est.	Muertes	Tasa cruda	Tasa Est.	1 año	5 años
Mundo	315394	10.1	11.5	261162	8.4	9.6	121790	295076
África del Este	11174	8.6	19.1	10834	8.3	18.6	5429	10358
Africa Central	369	0.7	1.5	357	0.7	1.4	179	353
Norte de África	1140	1.3	2.1	1107	1.2	2.1	537	1007
Africa Austral	2804	11.3	19.7	2585	10.4	18.3	1311	2448
Oeste de África	802	0.7	1.3	776	0.7	1.3	401	784
Caribe	1101	5.7	6.4	1039	5.4	6.0	397	850
América Central	994	1.4	2.3	872	1.3	2.0	361	780
América del Sur	9485	5.4	7.1	8758	5.0	6.6	3461	7420
América del Norte	12111	7.7	5.8	10778	6.8	5.1	6933	17402
Este de Asia	189935	24.8	24.1	148010	19.3	18.8	70276	177052
Sureste de Asia	5490	2.0	3.0	5001	1.9	2.8	1917	4508
Centro y Sur de Asia	43894	5.6	8.1	38672	4.9	7.2	15924	38318
Oeste de Asia	1995	2.0	3.0	1795	1.8	2.7	709	1712
Europa Centro y Este	11142	7.9	6.2	10443	7.4	5.8	3289	6729
Norte de Europa	5994	12.8	7.9	5713	12.2	7.4	2276	5154
Sur de Europa	5154	7.3	4.6	4504	6.4	3.9	2371	5891
 España	1845	9.5	6.1	1577	8.1	5.1	842	2205
Europa Occidental	10779	12.0	7.6	9000	10.0	6.2	5488	13000
Australia/Nueva Zelanda	905	7.8	5.5	801	6.9	4.8	489	1208
Melanesia	118	3.4	6.3	108	3.1	5.8	42	96
Micronesia	5	1.8	3.0	5	1.8	2.8	0	6
Polinesia	5	1.6	2.1	4	1.2	1.9	0	0

Fuente: GLOBOCAN 2002, IARC (2).

En Europa, la estimación de casos incidentes en el año 2006 fue de 45 000 y la de muertes, de 38 500 (Tabla 2).

Tabla 2. Estimación de casos incidentes y muertes por cáncer de esófago en Europa en el año 2006.

	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
Casos incidentes	34 300	10 700	45 000
% sobre el total de cánceres	2%	0,7%	1,4%
Muertes por cáncer de esófago	29 300	9200	38 500
% sobre total muertes por cáncer	3,1%	1,2%	2,3 %

Fuente: Ferlay et al. (2007) (3).

En España, la incidencia es de unos 1845 casos anuales (tasa estandarizada por edad de 6,1 por 100 000) (2), siendo mucho más alta en los hombres (7,46 por 100 000) que en las mujeres (0,89 por 100 000) (4). La incidencia estimada para 2015 es de 2967 casos (5).

Según los datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria (CMBDH), entre los años 2000 y 2008 ingresaron en Galicia 1979 pacientes con el diagnóstico principal de cáncer de esófago (código 150\* de la CIE-9-MC), generando 2609 episodios de ingreso (Tabla 3). De ellos, 1705 fueron hombres (media de edad de 64 años) y el resto, mujeres de 71 años de media de edad.

Tabla 3. Número de ingresos por cáncer de esófago y número de esofagectomías en Galicia.

Año	Nº ingresos	Nº de episodios de ingreso	Nº procedimientos esofagectomía
2000	224	326	41
2001	181	236	33
2002	225	282	26
2003	231	295	27
2004	219	269	31
2005	210	293	36
2006	230	291	23
2007	241	327	41
2008	218	290	30
<b>TOTAL</b>	1979	2609	288

Fuente: Datos del CMBD al alta hospitalaria. Sistemas de Información e Análises Complexas. Subdirección Xeral de Sistemas e Tecnoloxías da Información. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia. Códigos de la CIE 9-MC de diagnóstico principal “cáncer de esófago”: 150\*. Códigos de la CIE 9-MC de procedimiento “esofagectomía”: 42.40, 42.41, 42.42.

El número de procedimientos de esofagectomía (códigos 42.40-42 de la CIE-9-MC) en ese mismo periodo de tiempo fue de 288, siendo la media de 32 procedimientos/año. La distribución de intervenciones por hospitales puede verse en la tabla 4.

Tabla 4. Distribución de las esofagectomías realizadas en Galicia en el periodo 2000-2008.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	TOTAL
CHUAC	12	9	11	10	11	10	4	17	12	96
CALDE	3	4	2	3	2	3	1	5	4	27
COSTA	2	2	-	-	2	1	-	-	3	10
MARCIDE	-	1	-	-	-	1	1	-	-	3
CHOU	3	2	-	3	2	4	-	4	-	18
CHOP	9	4	3	4	3	4	3	6	4	40
POVISA	2	1	-	-	-	3	4	-	2	12
CHUS	4	7	4	5	7	4	3	4	4	42
CHUVI	6	3	6	2	3	6	7	5	1	39
DOMINGUEZ	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
	41	33	26	27	31	36	23	41	30	288

Fuente: Datos del CMBD al alta hospitalaria. Sistemas de Información e Análises Complexas. Subdirección Xeral de Sistemas e Tecnoloxías da Información. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia. Códigos de la CIE 9-MC de procedimiento "esofagectomía": 42.40, 42.41, 42.42.

Respecto a la situación de la radioterapia en España, el número de centros que ofrecían braquiterapia se incrementó en un 21,4% en el periodo comprendido entre 1997 y 2002. La media de pacientes por centro de radioterapia fue de 1203, de los que 135,2 lo eran con braquiterapia. El número de especialistas en radioterapia oncológica por centro era de 6,5, de los que alrededor de 3,7 se dedicaban a braquiterapia. Cada radioterapeuta trató una media de 41,4 pacientes de braquiterapia, suponiendo una carga de trabajo de 22,2 horas a la semana, por 14,2 horas/semana de los físicos y 20,1 horas de los técnicos. El tratamiento de tumores ginecológicos supuso el 59,7% del total de procedimientos, seguido de los de mama (15,5%) y próstata (12,8%), siendo la media de pacientes por centro de 76,3 para los tumores ginecológicos, de 19,7 para los de mama y de 16,3 para los de próstata. Respecto al cáncer de esófago, el número de pacientes tratados por centro fue de 0,6 en España frente a 2,1 en el Reino Unido (6).

### 1.1.2 Clasificación histológica

Desde el punto de vista histopatológico, los dos tipos principales de cáncer de esófago son el adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide. En los últimos años se ha producido un cambio tanto en la tipología histológica como en la localización del cáncer de esófago, aumentando de forma importante el adenocarcinoma, principalmente en el esófago distal, y disminuyendo la incidencia de los tumores de células escamosas.

El adenocarcinoma es raro en los individuos de raza negra y casi todos los pacientes con afectación del esófago distal tienen previamente un esófago de Barrett, consecuencia de esofagitis por enfermedad por reflujo gastroesofágico.

El carcinoma epidermoide de células escamosas es tres veces más frecuente en individuos de raza negra y en la práctica totalidad de los casos se localiza en el tercio superior del esófago. Se asocia con la ingestión de alcohol, el consumo de tabaco, el virus del papiloma humano, la ingestión de cáusticos, la irradiación del esófago y la acalasia.

Otros tumores malignos del esófago menos frecuentes son el carcinoma de células fusiformes, el verrucoso, el seudosarcoma, el carcinoma mucoepidermoide, el adenoescamoso y el coriocarcinoma.

Los principales factores de riesgo del cáncer de esófago se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Factores de riesgo del cáncer esofágico.

Carcinoma epidermoide	Adenocarcinoma
Edad > 60-70 años	Edad entre 50-60 años
Acalasia	Esófago de Barret
Abuso de alcohol	Reflujo gastroesofágico
Raza negra	Raza blanca
Ingestión de cáusticos	Hernia de hiato
Sexo masculino	Sexo masculino
Enfermedad de Plummer-Vinson	
Hábito tabáquico	
Radioterapia previa	
Fuente: Layke and López (2006) (7).	

Además del diagnóstico histopatológico, realizado mediante biopsia, es preciso evaluar también la extensión de la enfermedad mediante diferentes pruebas complementarias. El estadiaje tumoral es el mejor predictor de supervivencia en los pacientes afectados de neoplasia esofágica y, de hecho, el pronóstico de la enfermedad se correlaciona tanto con la presencia de metástasis a distancia como con el grado de invasión parietal y de afectación ganglionar. Además, y desde un punto de vista práctico, el diagnóstico de extensión del tumor es de vital importancia, ya que tiene implicaciones directas en la selección del tratamiento más adecuado.

La estadificación del tumor se realiza habitualmente mediante la clasificación clínica TNM (*tumor, node, metastasis* o “tumor”, “adenopatías”, “metástasis”) (anexo 1), que en su edición revisada de 2002 incluye el grado de penetración en la pared y las metástasis linfáticas como mejores marcadores pronósticos de la supervivencia del paciente (8). Las técnicas utilizadas para la estadificación del cáncer de esófago incluyen la tomografía computarizada y la ultrasonografía endoscópica.

## 1.2 Opciones generales de tratamiento

En muchos casos, el diagnóstico del cáncer de esófago se realiza de forma tardía cuando la clínica está ya presente y el tumor tiene una importante extensión, por lo que las posibilidades terapéuticas de curación son pobres y la mortalidad elevada. Así, una vez que se presentan síntomas obstructivos, existe una muy alta probabilidad de que el cáncer de esófago haya invadido la capa muscular y haya metastatizado regionalmente o a distancia. Por ello, la importancia de un diagnóstico precoz de la enfermedad.

### *Tratamiento quirúrgico*

Es el tratamiento estándar de los tumores de estadio inicial. La elección del tipo de intervención dependerá de la localización y del tamaño del tumor, de la experiencia del cirujano y de la finalidad de la cirugía. Para conseguir bajas tasas de mortalidad operatoria, es importante que este tipo de intervención se realice en centros con un volumen de al menos 20 esofagectomías al año (9).

En presencia de obstrucción esofágica completa sin metástasis sistémicas, la escisión quirúrgica del tumor con tracción del estómago, anastomosis esofagogástrica y piloroplastia, es el método más tradicional para el alivio de la disfagia.

En el caso del cáncer de esófago resecable, la tasa de supervivencia a cinco años es del 5 a 30% (10), si bien, series de casos japonesas en tumores superficiales muestran una supervivencia a cinco años entre el 65 y el 90% (11).

Es preciso tener en cuenta que el tratamiento quirúrgico presenta una mortalidad operatoria alrededor del 10% y perioperatoria del 17% (12). Por este motivo se han estudiado otras modalidades terapéuticas, como la radioterapia y la quimioterapia (10, 13, 14).

### *Radioterapia*

La radioterapia como terapia única ha sido utilizada en el pasado en aquellos casos de tumores irresecables, aunque con importante morbilidad y sin lograr incrementar la supervivencia (15).

El esófago es un órgano radiosensible a la radiación, debe considerarse este factor como limitante a la hora de planificar dosis elevadas de radioterapia. También lo es la administración concomitante de quimioterapia, la cual disminuye la tolerancia, por lo que deberán utilizarse menores dosis de radiación.

Existen diferentes opciones de tratamiento:

- Radioterapia radical exclusiva: se suelen utilizar dosis elevadas de 60-70 Gy, fraccionadas en sesiones de 1,8-2 Gy.
- Radioterapia radical + quimioterapia concomitante: las dosis de radioterapia son menores, alrededor de 54-60 Gy, siendo los fármacos más utilizados, el cisplatino, el 5-fluoruracilo y el paclitaxel.
- Radioterapia neoadyuvante con o sin quimioterapia concomitante: las dosis suelen oscilar entre los 39,6-43,2 Gy, en

fracciones de 1,8 Gy, pudiéndose elevar esta dosis en caso de no recibir quimioterapia simultánea.

### *Quimioterapia*

A pesar de que la quimioterapia sola ha mostrado una respuesta positiva en más del 50% de los pacientes con cáncer de esófago, la supervivencia a 5 años no se ha visto incrementada (16). En la actualidad se considera que la quimioterapia con varios fármacos es superior a la individual, siendo muy utilizado el régimen de cisplatino con 5-fluoruracilo, si bien otros antineoplásicos, como los taxanos, tienen un futuro prometedor.

### *Tratamiento combinado*

La combinación de tratamientos médicos y quirúrgicos en el cáncer del esófago varía según el estadio clínico de la enfermedad.

En pacientes con adenocarcinoma de esófago podría existir un pequeño incremento de la supervivencia en aquellos pacientes tratados con quimioterapia y cirugía que en aquellos sometidos únicamente a cirugía (17), si bien estos resultados no han sido corroborados posteriormente (18).

Otra modalidad es la administración preoperatoria de cisplatino y 5-fluoruracilo, que ha mostrado un incremento significativo de la supervivencia a dos años respecto del grupo que sólo recibió cirugía (19).

Aunque la quimioterapia preoperatoria en el cáncer de esófago podría producir algún beneficio, no existen datos de que la radioterapia preoperatoria mejore las tasas de supervivencia en pacientes con cáncer resecable (20).

Otra opción potencial en el cáncer localizado de esófago sería la combinación preoperatoria de quimioterapia y radioterapia, la cual produciría mejores resultados que la radioterapia sola (15).

### *Tratamiento de carácter paliativo*

Cuando el cáncer de esófago es de estadio avanzado o el paciente presenta comorbilidades importantes, el tratamiento más realista es el paliativo, cuyo objetivo es el de mejorar la disfagia y la calidad de vida y reducir la necesidad de intervenciones adicionales (Tabla 6) (21).

La disfagia es el síntoma predominante en la mayoría de los pacientes con cáncer de esófago (22), existiendo diferentes opciones de tratamiento, cada una de ellas con sus ventajas e inconvenientes: radioterapia externa y endoluminal (braquiterapia), quimiorradioterapia, dilatación esofágica, colocación de un stent, cirugía endoluminal, tratamiento con láser y terapia

fotodinámica. En algunos casos puede realizarse una gastrotomía percutánea con el objetivo de alimentar al paciente y descomprimir el estómago.

Tabla 6. Modalidades paliativas del cáncer esofágico.

Técnica no endoscópicas	Técnica endoscópicas
Cirugía	Braquiterapia endoluminal
Radioterapia externa	Stent autoexpandible
Quimioterapia	Láser (Nd:YAG) y terapia fotodinámica
	Dilatación
	Electrocoagulación

Fuente: Siersema PD (23).

### 1.3 Braquiterapia endoluminal

Aunque la braquiterapia (del griego “*brachys*”, corto, y “*therapeia*”, tratamiento, con el significado de “tratamiento a corta distancia”) como tratamiento del cáncer de esófago es descrita ya en 1913 por Wickham y Degrais (24), no es hasta 1980 cuando esta técnica comienza a generalizarse, fundamentalmente como refuerzo de la radioterapia externa. Podría definirse como una forma de radioterapia interna en la que se asegura un máximo de dosis de radiación en el propio tumor, siendo su característica más importante, que la radiación se concentra únicamente en las áreas afectadas, de manera que se evita el tejido sano circundante y se reducen los efectos secundarios.

Hace años, la fuente de radiación más utilizada en la braquiterapia era el cesio 137, mientras que en la actualidad se ha reemplazado por el iridio 192. La braquiterapia puede aplicarse con baja tasa de dosis, entregando una dosis de 0,4-2 Gy por hora, con media tasa de dosis (2-12 Gy/hora) y con alta tasa de dosis (> 12 Gy/hora). Con esta última técnica, el tiempo de tratamiento es más corto (alrededor de 20-30 minutos), pudiendo administrarse de forma ambulatoria (25).

Previamente a la técnica braquiterápica es preciso realizar una esofagoscopia convencional, por lo que se hace necesario contar con la colaboración de un endoscopista digestivo. En primer lugar, se precisa marcar los márgenes proximal y distal del tumor mediante la inyección en la submucosa de la pared esofágica de un medio de contraste, utilizando para ello una aguja de escleroterapia. Posteriormente, y a través del endoscopio, se introduce una guía flexible sobre la que se deslizará la fuente radioactiva de Iridio 192 que quedará emplazada a 1 cm de profundidad. La longitud media de tratamiento será la del tumor con 2 cm adicionales en ambos extremos (habitualmente unos 7 cm). La técnica se realiza bajo sedación y generalmente con carácter ambulatorio. Suele prescribirse sucralfato durante 4 semanas para evitar la odinofagia. A aquellos pacientes en los que la aplicación de braquiterapia se realice a nivel de la unión gastroesofágica se les prescribe una dosis diaria de 40 mg de omeprazol con carácter indefinido para prevenir la aparición de reflujo gastroesofágico (26).



## 2 OBJETIVOS

- Evaluar la efectividad de la braquiterapia endoluminal de alta tasa de dosis en el tratamiento del cáncer de esófago, en términos de recurrencia, supervivencia, control de síntomas y calidad de vida de los pacientes.
- Determinar la seguridad de dicho procedimiento, en términos de toxicidad de la radioterapia.



### 3 MÉTODOS

#### 3.1 Revisión de la literatura

Se realizó una búsqueda de la literatura científica, desde enero de 1990 hasta febrero de 2010, en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas:
  - *Cochrane Library Plus*
  - Base de datos del *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination*:
    - HTA (*Health Technology Assessment*)
    - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*)
    - NHSEED (*NHS Economic Evaluation Database*)
  - *Tripdatabase*
- Bases de datos generales:
  - MEDLINE (Pubmed)
  - EMBASE (Ovid)
  - *Web of science (Web of Knowledge)*
- Bases de datos en español:
  - IME (CSIC)
- Bases de datos y repositorios de ensayos en curso:
  - *Clinical Trials Registry (US. National Institutes of Health)*
  - *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*
  - *International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (current controlled trials)*

Las estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos se muestran en el anexo 2. De modo adicional, se recogió información general a través del buscador como Google Académico, hasta febrero de 2010.

El resultado de estas búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (*EndNote X.0.2*), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se realizó una selección de estudios mediante una serie de criterios que se detallan en el siguiente apartado y, posteriormente, una revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

#### 3.2 Criterios de selección de los artículos

La selección de los artículos se realizó conforme a los siguientes criterios previamente establecidos:

- Diseño del estudio: se incluyeron todo tipo de estudios, excepto editoriales, artículos de opinión, cartas al director y comunicaciones a Congresos.
- Tamaño de la muestra: no se establecieron restricciones al respecto.
- Idioma: se incluyeron todos aquellos estudios publicados en español, inglés, francés, portugués e italiano.
- Población de estudio: pacientes con cáncer de esófago.
- Intervención: braquiterapia endoluminal de alta tasa de dosis.
- Medidas de resultado: efectos adversos de la técnica, mortalidad y supervivencia de los pacientes, recurrencia de la enfermedad, control de síntomas y calidad de vida.

### **3.3 Extracción de datos y síntesis de la información**

La extracción de datos se realizó siguiendo una metodología sistemática, en hojas de extracción diseñadas específicamente para esta revisión. Los datos más relevantes de los estudios incluidos se volcaron en tablas de evidencia, prestando especial interés a aquellas variables de eficacia y seguridad. Los estudios excluidos y sus causas figuran en el anexo 3.

### **3.4 Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios**

La calidad de la evidencia científica de los estudios fue valorada según el diseño de los mismos, siguiendo una jerarquía de mayor a menor importancia, de acuerdo con la escala de Jovell y Navarro-Rubio (anexo 4).

## 4 RESULTADOS

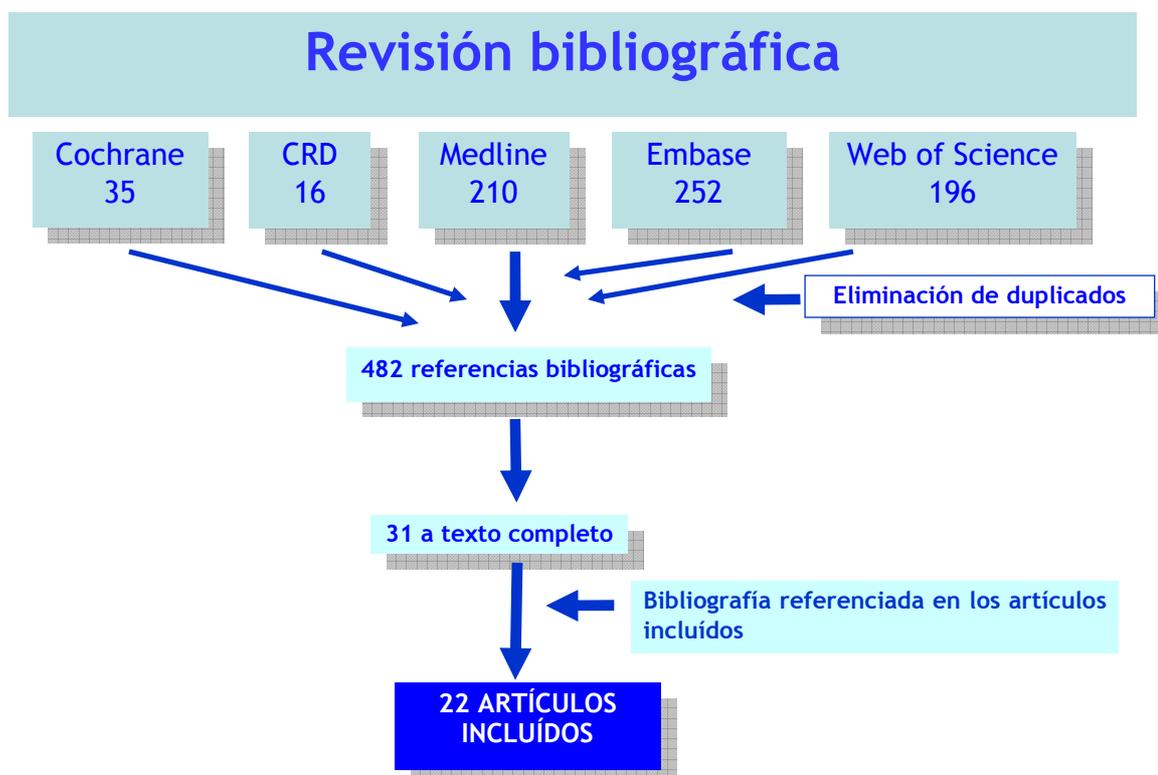
### 4.1 Resultados de la búsqueda y selección de estudios

Una vez eliminados los estudios duplicados, la búsqueda bibliográfica aportó 482 referencias. Tras realizar la lectura de sus resúmenes, se seleccionaron 31 estudios para su lectura a texto completo, de los que 22 cumplieron los criterios de inclusión establecidos previamente (Figura 1).

Además de los estudios anteriores, se localizaron dos revisiones sistemáticas. La primera, titulada “*Braquiterapia para el tratamiento del cáncer ginecológico y de otras localizaciones (excluidas las prostáticas)*” fue elaborada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III en diciembre de 2000 (27). La segunda revisión (28) evaluó diferentes técnicas de tratamiento sintomático de la disfagia en el cáncer de esófago y únicamente contempló un apartado en el que se comparó la eficacia de los stents autoexpandibles frente a la braquiterapia.

Se procedió a la lectura crítica de los estudios, a la extracción y síntesis de los resultados y a su posterior evaluación. En las tablas de evidencia del anexo 5 se resumen los resultados más relevantes de dichos estudios.

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios recuperados



## 4.2 Revisiones sistemáticas

La revisión realizada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) (27) abarcó el periodo comprendido entre 1995 y junio de 2000 y se seleccionaron 11 artículos específicamente centrados en el tratamiento del cáncer esofágico (29-39). A continuación se realiza una breve descripción de dichos estudios incluidos, con excepción de tres de ellos que, al estar incluidos en esta revisión, se evaluarán posteriormente (31, 33, 35).

En una serie de 74 pacientes con carcinoma de esófago inoperable, Taal et al (37) observaron que la administración de 10 Gy de braquiterapia seguida de 40 Gy de radioterapia externa (RTE) produjo respuesta tumoral en el 80% de los pacientes, de los que en 21 se consideró completa. El dolor mejoró en el 48% de los pacientes, aunque en un 15% de ellos, la disfagia continuaba siendo importante. Falleció el 72% de los pacientes, siendo la causa principal, la progresión del tumor (59%). En el 42% de los pacientes apareció toxicidad aguda de la radioterapia y en otro 27%, toxicidad tardía.

Este mismo autor (38) comparó dos esquemas de administración de 40 Gy de RTE (en fracciones de 2,67 Gy vs fracciones de 2 Gy), asociada a 10 Gy de braquiterapia. La respuesta tumoral con fracciones de 2,67 Gy fue del 100%, con una mediana de supervivencia de 10 meses, y del 83% con las fracciones de 2 Gy. Además, la disfagia mejoró en 13 de 15 pacientes a los que se les administraron fracciones de 2,67 Gy.

Calais et al. (30) sometieron a 53 pacientes con cáncer de esófago avanzado (IIB y III) a un régimen secuencial con 60 Gy de RTE, seguido de 10 Gy de braquiterapia de alta tasa de dosis y de quimioterapia (cisplatino, 5-fluoruracilo y mitomicina). A los 3 años, la supervivencia actuarial para los tumores IIB fue del 28% y para los de estadio III del 20%. A los 3 años, el control tumoral local se consiguió en el 57% de los pacientes, mientras que en el 43% se produjo recurrencia local o loco-regional, asociada o no con metástasis a distancia.

En un ensayo aleatorizado realizado por Tan et al. (39) en pacientes con cáncer inoperable de esófago, 14 recibieron tratamiento exclusivamente con láser, mientras que 12 recibieron la combinación de láser y braquiterapia. La supervivencia media fue mayor en este último grupo (113,6 días vs 109,7 días) y los pacientes no necesitaron tratamiento adicional en un 67%, proporción que se redujo al 43% en los sometidos a laserterapia. Un 14% de las muertes del grupo de laserterapia se asociaron al tratamiento, mientras que en el grupo de terapia combinada no se observó ninguna muerte asociada al tratamiento.

Murakami et al. (34) realizaron en 1998 un estudio en el que 40 pacientes fueron tratados previamente con quimiorradioterapia (44 Gy de RTE seguida de dos ciclos de cisplatino y 5 fluoruracilo). Los 30 pacientes que presentaron respuesta completa o parcial (con regresión tumoral superior al 75%), fueron tratados con RTE y braquiterapia intraluminal de alta tasa de dosis, mientras que los 10 pacientes restantes fueron tratados con resección quirúrgica y radioterapia intraoperatoria (RIO). La mediana de supervivencia de todos los pacientes fue de 45 meses, siendo la supervivencia total a los 3 años del 56%. Tras este periodo de tiempo, el porcentaje de supervivencia libre de enfermedad fue del 72% en ambos grupos de tratamiento.

Akagi et al. (29), en una muestra de 20 pacientes tratados con una combinación de RTE (25 Gy) y braquiterapia (35 Gy en endoesófago y 59,5 Gy en mucosa), observaron una supervivencia a los 5 años del 62%. El control tumoral local a los 5 años fue del 100% y la toxicidad tardía asociada al tratamiento apareció sólo en el 5% de los pacientes.

Kulhavy et al. (32) realizaron un estudio prospectivo aleatorizado en 51 pacientes con la finalidad de conocer la dosis óptima de braquiterapia intraluminal de alta tasa de dosis en pacientes con carcinoma de esófago. Como puede verse en la tabla 7, las dosis de 12 a 15 Gy fueron las que proporcionaron mejores resultados en términos de alivio de la disfagia, con la menor morbilidad.

Tabla 7. Resultados del estudio de Kulhavy et al. (1995).

	10 Gy (n=12)	12 Gy (n=14)	15 Gy (n=14)	18 Gy (n=11)
Mejoría odinofagia	1	5	2	6
Mejoría disfagia	5	5	6	8
Aparición estenosis	2	2	-	-
Aparición estenosis fibrótica	-	-	1	3

Fuente: Kulhavy et al. (32); Gy: gray.

En 1996, Sur et al. (36) realizaron otro estudio prospectivo aleatorizado con 68 pacientes a los que administraron 12, 16 o 18 Gy. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 8. Las conclusiones de los autores fueron que el uso de la braquiterapia intraluminal en cáncer de esófago estaría indicado como refuerzo (*boost*) después de quimiorradioterapia, o en aquellos pacientes con enfermedad recurrente. Para los autores no estaría establecida la superioridad de la braquiterapia sobre otras técnicas de sobreimpresión cuando se utiliza en enfermedad primaria o sobre otras técnicas de paliación cuando se utiliza sobre enfermedad recurrente.

Tabla 8. Resultados del estudio de Sur et al. (1996).

	12 Gy (n=26)	16 Gy (n=21)	21 Gy (n=21)
Supervivencia sin disfagia (6 meses)	35 %	83%*	51%
Supervivencia (6 meses)	76%	95%	94%
Supervivencia sin complicaciones	69%	82%	42%
Recidiva (nº de pacientes)	10*	1	1
Estenosis fibrótica (nº de pacientes)	5	3	8
Metástasis a distancia (nº de pacientes)	2	1	2

Fuente: Sur et al. (36); Gy: gray. \*Diferencia significativa respecto a los otros dos grupos.

Una segunda revisión sistemática (28) evaluó diferentes técnicas de tratamiento sintomático de la disfagia en el cáncer de esófago. Únicamente contemplaron un apartado en el que se comparó la eficacia de los stents autoexpandibles frente a la braquiterapia, incluyendo dos ensayos clínicos (40-42).

#### **4.3 Características generales de los estudios incluidos**

Además de las dos revisiones sistemáticas, se incluyeron 21 estudios (publicados en 22 artículos): cinco ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (35, 40-44), un ensayo de Fase II no aleatorizado (45) y 15 estudios observacionales (31, 33, 46-58) (tabla 9).

Teniendo en cuenta los objetivos de los estudios, se podrían dividir en dos tipos. En primer lugar estarían aquellos estudios en los que la braquiterapia es utilizada con carácter paliativo en cánceres de esófago considerados inoperables debido a presentar afectación de la enfermedad más allá de la pared esofágica. En ellos, la braquiterapia se aplicó tanto sola, como con carácter adyuvante o neoadyuvante. El segundo tipo de estudios serían aquellos en los que la braquiterapia se utiliza en tumores localizados y de bajo estadio debido a que los tumores no son operables, los pacientes rehúsan a la cirugía, tienen una edad elevada o la cirugía está contraindicada por mala condición clínica. En esta revisión se han incluido 15 artículos en los que la braquiterapia se usa con carácter paliativo y 7 en los que se usa con fines curativos.

El tamaño muestral osciló de forma notable entre los seis pacientes incluidos en la serie de casos de Nonoshita et al. (53) y los 232 pacientes incluidos en el ensayo aleatorizado de Sur et al. (44).

Los criterios de inclusión fueron bastante similares en todos los estudios, con una edad de inclusión alrededor de los 65 años, mayor predominancia del tumor en los hombres y en general mayores porcentajes de tumores de células escamosas. La técnica de realización de la braquiterapia fue bastante similar entre estudios y las dosis de radioterapia se mantuvo en todos los casos en unos estrechos márgenes. En pocos casos, la braquiterapia administrada fue de baja tasa de dosis. De los 22 estudios, cuatro hicieron declaración de conflictos de interés, tres declararon su inexistencia y los quince restantes no abordaron este aspecto.

Tabla 9. Principales características de los estudios incluidos.

Estudio	Año	Diseño	Pacientes (n)	Técnicas
Nishimura et al. (52)	1999	Serie de casos	21	RTE (8); RTE + BRQ (13)
Okawa et al. (35)	1999	ECA	94	RTE (51); RTE + BRQ (43)
Gaspar et al. (31)	2000	Serie de casos	49	RTE + BRQ + Quimio
Maingon et al. (33)	2000	Serie de casos	25	BRQ (13); RTE + BRQ (8); RTE/Quimio + BRQ (4)
Nemoto et al. (51)	2001	Serie de casos	147	RTE (55); BRQ-AT (23); BRQ-AT + RTE (46); BRQ-BT + RTE (23)
Sharma et al. (55)	2002	Serie de casos	58	BRQ-AT (38); BRQ-AT + RTE (20)
Sur et al. (44)	2002	ECA	232	BRQ 16 Gy (120); BRQ 18 Gy (112)
Homs et al. (47)	2003	Serie de casos	149	BRQ-AT
Homs et al. (41, 42)	2004a,b	ECA	209	BRQ-AT (101); Stent (108)
Pulkkinen et al. (54)	2004	Serie de casos	49	RTE + BRQ
Skowronek et al. (56)	2004	Serie de casos	91	BRQ-AT
Sur et al. (43)	2004	ECA	60	BRQ-AT (30); BRQ-AT + RTE (30)
Bergquist et al. (40)	2005	ECA	52	BRQ-AT (24); Stent (28)
Vuong et al. (57)	2005	Serie de casos	70	RTE + Quimio + BRQ-AT
Ishikawa et al. (49)	2006	Serie de casos	68	RTE (32); RTE + BRQ (36)
Yorozu et al. (58)	2006	Serie de casos	46	RTE + BRQ-AT + Quimio
López Carrizosa et al. (50)	2007	Serie de casos	26	RT3DC + BRQ-AT
Nonoshita et al. (53)	2007	Serie de casos	6	RTE (3); RTE + Quimio (3)
Brunner et al. (45)	2008	Ensayo no aleatorizado	50	RTE + Quimio + BRQ-AT
Frobe et al. (46)	2009	Serie de casos	30	BRQ-AT (22); BRQ-AT + RTE (8)
Ishikawa et al. (48)	2010	Serie de casos	59	RTE (23); RTE + BRQ (36)

Fuente: elaboración propia.  
 ECA: ensayo clínico aleatorizado; RTE: radioterapia externa; BRQ: braquiterapia; BRQ-AT: braquiterapia de alta tasa de dosis; BRQ-BT: braquiterapia de baja tasa de dosis.

#### 4.3.1 Tratamiento paliativo del cáncer de esófago

- *Estudios en los que se empleó únicamente braquiterapia*

Sur et al. (44) publicaron en 2002 un ECA prospectivo multicéntrico en el que aleatorizaron 232 pacientes para recibir una dosis total de braquiterapia de 16 Gy (8 Gy x 2, grupo A) o 18 Gy (6 Gy x 3, grupo B). Todos los pacientes tenían afectación más allá de la pared esofágica, por lo que se consideraron inoperables. Aquellos pacientes con enfermedad progresiva y obstrucción, o con dolor grave e incontrolado, fueron tratados con 20 Gy de radioterapia externa en 5 fracciones. Los pacientes con metástasis cerebrales recibieron también 20 Gy. 222 pacientes completaron el tratamiento (118 en grupo A y 104 en grupo B) y 10 fallecieron antes de terminarlo. Los autores observaron una mejoría de la disfagia en la mayoría de los pacientes y durante periodos prolongados. La supervivencia libre de disfagia (SLD) fue de 214 días, 182 días para el grupo A y 238 días para el B. La supervivencia media de todo el grupo fue de 237 días (207 días para el grupo A y 273 días para el B). Veinticinco pacientes desarrollaron

estenosis después de la braquiterapia, sin diferencias entre dosis. Veintiocho pacientes presentaron enfermedad persistente con obstrucción de la luz y disfagia, requiriendo dilatación y radioterapia externa y de ellos, 23 desarrollaron fístulas. El 35% de los pacientes requirieron algún tratamiento adicional después de la braquiterapia y 32 pacientes desarrollaron metástasis durante el seguimiento.

En 2003, Homs et al. (47) aportan los datos de una serie de casos retrospectiva de 149 pacientes con cáncer inoperable de esófago o susceptible de radioterapia curativa debido a la pobre condición médica o a la presencia de metástasis. Los pacientes fueron sometidos a braquiterapia de alta tasa de dosis con una dosis media de 15 Gy (rango 6-20). A las 6 semanas se observó una mejoría de la disfagia en 53 pacientes (51%), apareciendo recurrencia de la misma en 55 pacientes (37%). La supervivencia media fue de 160 días y la tasa de supervivencia a los 3, 6, y 12 meses, de 72%, 43% y 15%, respectivamente. Se observaron complicaciones mayores en 18 pacientes (12%) y menores en 12 (8%), siendo las más frecuentes entre las primeras, el sangrado y la fístula esófagobronquial.

Skowronek et al. (56) trataron 91 pacientes con cáncer de esófago avanzado, no aptos para la cirugía ni para la radioterapia externa radical, con braquiterapia intraluminal de alta tasa de dosis (dosis media de 22,5 Gy en 3 fracciones de 7,5 Gy). La supervivencia media fue de 8,2 meses y al año estaban vivos 19 pacientes (20,9%). Los autores evaluaron una serie de factores pronóstico, observando que los pacientes de más edad, sobretudo los de 69 o más años, y los de mayor índice de Karnofsky (70-80 puntos), tuvieron una mayor supervivencia. Se observó una relación inversa entre supervivencia y estadio clínico y una mayor supervivencia en los tumores menores de 5 cm (12,1 meses) que en los de 5-10 cm (7,8 meses), o mayores de 10 cm (6,4 meses). Al primer mes de tratamiento se observó remisión completa en 23% de los pacientes, siendo la supervivencia media en ellos de 14,6 meses. En el 10% de los casos apareció una fístula esófago-bronquial en los 6 primeros meses y en 65 pacientes (71,4%) se observó un empeoramiento temporal de la deglución y un incremento del dolor durante el tratamiento y en las 3 primeras semanas.

Por último, Frobe et al. (46) publicaron en 2009 una serie de 30 casos de tumores de esófago localmente avanzados (T3-T4 o N1) o de pacientes muy frágiles para tratamiento curativo. La dosis total de braquiterapia recibida fue de 16 Gy, en dos sesiones de 8 Gy. Ocho pacientes recibieron también RTE (30 Gy en 10 sesiones durante dos semanas). La disfagia mejoró significativamente pasando de una puntuación de 1,57 a 1,05, siendo menores los cambios producidos en parámetros como regurgitación, odinofagia o dolor. En total, el 66% de los pacientes mejoraron de la disfagia. Hubo también una mejoría significativa en la sensación general de calidad de vida, en el sueño, en la alimentación y en aspectos de la vida social. La supervivencia media hasta la muerte de cualquier causa fue de 165 días y la probabilidad de sobrevivir más de un año, menor del 10%.

Tabla 10. Estudios de carácter paliativo con braquiterapia.

Estudio	Pacientes (n)	Dosis (Gy)	Mejoría de disfagia	Supervivencia	Complicaciones
Sur, 2002 (44)	A: 120	8 Gy x 2	**	207 días (mediana)	Estenosis, 10%; fístulas, 9%
	B:112	6 Gy x 3	**	273 días (mediana)	Estenosis, 13%; fístulas, 12%
Homs, 2003 (47)	149	6-20 Gy (en 1-2 sesiones)	51%	160 días (mediana)	Complicaciones mayores, 12%, menores, 8%
Skowronek, 2004 (56)	91	7,5 Gy x 3	ND	8,2 meses	Fístula esófago-bronquial: 11 (12%) Empeoramiento temporal de deglución: 65 pacientes (71,4%)
Frobe, 2009 (46)	30	8 Gy x2 RTE <sup>‡</sup>	66%	165 días (media)	Fístulas: 0% Estenosis: 0%

Fuente: elaboración propia; ND: no disponible; Gy: gray.  
 \*\*Supervivencia libre de disfagia, A: 182 días, B: 238 días.  
 ‡8 pacientes recibieron también RTE (30 Gy)

- *Estudios en los que se empleó braquiterapia + radioterapia externa*

En una serie de 49 pacientes con cáncer esofágico avanzado inoperable, Pulkkinen et al. (54) administraron RTE (dosis media de 40 Gy en fracciones de 1,8-2 Gy/día/5 días) seguida de braquiterapia intraluminal a la dosis media de 10 Gy en 4 fracciones de 2,5 Gy. Veinticinco pacientes (51%) estaban vivos a los 12 meses y 9 pacientes (18%) a los 24 meses. Al mes del tratamiento se observó mejoría de la disfagia en el 41% de los pacientes y no cambios en el 55%. Los efectos adversos fueron escasos.

Tabla 11. Estudios de carácter paliativo con BRQ + RTE.

Estudio	Pacientes (n)	Dosis (Gy)	Mejoría de disfagia	Supervivencia	Complicaciones
Pulkkinen, 2004 (54)	49	RTE: 40 Gy (12-72) (1,8-2 Gy/día/5 días semana) + Braquiterapia: 2,5 Gy x 4.	41%	51% a los 12 meses.	RTE: 2 neumonitis; 1 neumonía. Braquiterapia: 2 esofagitis; 1 perforación esofágica; 1 neumonía

Fuente: elaboración propia; ND: no disponible; Gy: gray; RTE: radioterapia externa; BRQ: braquiterapia.

- *Estudios en los que se empleó braquiterapia vs braquiterapia + radioterapia externa*

Sharma et al. (55) realizaron en 2002 un estudio retrospectivo en el que evaluaron el uso paliativo de la braquiterapia en 58 pacientes no tratados previamente (n=37) o que habían presentado recurrencia post-radioterapia (n=15), post-cirugía (n=5) o post-quimioterapia (n=1). La braquiterapia se aplicó con dos fracciones de 6 Gy recibidas en dos semanas. Treinta y ocho pacientes (65%) recibieron sólo braquiterapia y 20 pacientes (35%) recibieron braquiterapia + RTE (dosis de 20 Gy/5 fracciones/1 semana o 30 Gy/10 fracciones/2 semanas).

Se observó mejoría de la deglución en el 48% de los pacientes (43% en el grupo sin tratamiento previo y 28,5% en el grupo post-tratamiento), durante un periodo medio de 7,8 y 6 meses, respectivamente. La supervivencia media global fue de 7 meses, sin diferencias entre ambos grupos de tratamiento. La supervivencia media en pacientes con mejoría de la deglución fue de 10 meses y en los pacientes sin mejoría, 4 meses. La tasa global de complicaciones fue del 30% (estenosis, 15%, ulceración, 10% y fístula traqueobronquial, 5%), siendo mayores en el grupo post-tratamiento (38%) que en el grupo sin tratamiento previo (27%).

En 2004, Sur et al (43) realizaron un ECA con 60 pacientes con cáncer de esófago inoperable, siendo aleatorizados para recibir braquiterapia sola (Grupo A, 16 Gy en 2 fracciones de 8 Gy) o asociada a radioterapia externa (Grupo B, 30 Gy en 10 fracciones). A los 6 meses, más del 50% de los pacientes presentaron supervivencia libre de disfagia en ambos grupos, siendo muy similar la supervivencia media (7,2 meses para el grupo A y 7,5 meses para el grupo B). Once pacientes desarrollaron estenosis y precisaron dilatación (7 en el grupo A y 4 en el grupo B) y cuatro pacientes progresaron hacia fístula (3 en el grupo A y 1 en el grupo B).

Tabla 12. Estudios de carácter paliativo con BRQ vs BRQ + RTE.

Estudio	Pacientes (n)	Dosis (Gy)	Mejoría de disfagia	Supervivencia	Complicaciones
Sharma, 2002 (55)	38	BRQ: 6Gy x 2	48%*	210 días (mediana)*	Estenosis, 15%, ulceración, 10%, fístulas, 5%*.
	20	BRQ: 6Gy x 2 + RTE: 20 Gy/5 fracciones o 30 Gy/10 frac.			
Sur, 2004 (43)	30	BRQ: 8 Gy x 2	†	7,2 meses	Estenosis, 7 (23%); fístula, 3 (10%).
	30	BRQ: 8 Gy x 2 RTE: 3 Gy x 10	†	7,5 meses	Estenosis, 4 (13%); fístula, 1 (3%).

Fuente: elaboración propia; ND: no disponible; Gy: gray; RTE: radioterapia externa; BRQ: braquiterapia.  
 \*Los resultados están sin desagregar.  
 †Supervivencia libre de disfagia > 50% de pacientes en ambos grupos.

- *Estudios en los que se empleó radioterapia externa vs radioterapia externa + braquiterapia*

En 2006, Ishikawa et al. (49) publicaron una serie consecutiva de 68 casos de tumores T1N0M0 en los que únicamente se utilizó radioterapia debido a afectación del estado general o a una edad avanzada de los pacientes. Treinta y dos recibieron RTE sola (media de 64 o 66 Gy, dependiendo que el tumor fuera mucoso o submucoso) y 36, RTE y braquiterapia (19 de ellos de baja tasa de dosis y 17 de alta tasa de dosis), siendo la dosis total media de 65-66 Gy en el cáncer mucoso y de 69-70 en el submucoso. La supervivencia causa-específica a 5 años fue del 58% para el grupo de RTE y del 81% para el de RTE y braquiterapia, mientras que el control locorregional fue del 69,5% para el primer grupo y del 79,5% para el segundo. Aparecieron 7 recidivas (35%) entre los pacientes tratados sólo con RTE y 5 (17%) en el grupo al que se asoció la braquiterapia. En este último grupo, cinco pacientes presentaron úlceras esofágicas y dos, fístula esofagobronquial.

Estos mismos autores publicaron en 2010 el seguimiento de 59 pacientes, muchos de los cuales habían sido ya incluidos en el estudio anterior (48). Veintitrés pacientes recibieron RTE sola y 36, asociada a braquiterapia. Los pacientes del primer grupo recibieron una dosis media de 64 Gy (60-72) y los del segundo, 69 Gy (59-73). Un 88% de los pacientes presentaron respuesta completa al tratamiento y aparecieron 16 recidivas, de las que 14 fueron locorregionales. La supervivencia media global fue de 39 meses. A los 5 años, la supervivencia global fue del 32% para los pacientes del grupo RTE sola y del 67% para el grupo al que se asoció la braquiterapia, incrementándose al 62% y 86%, respectivamente, al evaluar la supervivencia causa-específica. Respecto a la aparición de efectos adversos tardíos, el grupo RTE presentó cuatro de grado 2 y dos de grado 3, mientras que el grupo de RTE + braquiterapia presentó siete de grado 2 y dos de grado 3.

Tabla 13. Estudios de carácter paliativo con RTE vs RTE + BRQ.

Estudio	Pacientes (n)	Dosis (Gy)	Mejoría de disfagia	Supervivencia	Complicaciones
Ishikawa, 2006 (49)	32	RTE: 64-66 Gy	ND	57,8 %	ND
	36	RTE + BRQ BRQ-BT: 19 BRQ-AT: 17 Dosis total: 65-70 Gy	ND	80,8%	Úlceras esofágicas: 5 pacientes con RE + BRQ (4 con BRQ-BT y 1 con BRQ-AT) Fístula esofagobronquial: 2 pacientes (1 con BRQ-BT y 1 con BRQ-AT)
Ishikawa, 2010 (48)	23	RTE: 64 Gy (60-72)	ND	62 %	ND
	36	RTE + BRQ BRQ-BT: 19 BRQ-AT: 17 Dosis total: 69 Gy (59-73)	ND	86%	Efectos tardíos: RTE: 4 casos grado 2 y 2 grado 3. RTE + BRQ: 7 casos grado 2 y 2 grado 3.
Fuente: elaboración propia; ND: no disponible; Gy: gray; RTE: radioterapia externa; BRQ: braquiterapia; BRQ-AT: braquiterapia de alta tasa de dosis; BRQ-BT: braquiterapia de baja tasa de dosis.					

- *Estudios en los que se empleó radioterapia externa + braquiterapia + quimioterapia*

Vuong et al. (57) realizaron un estudio observacional con 70 pacientes que presentaban cáncer locorregional avanzado, aunque sin metástasis a distancia. El esquema de tratamiento consistió en aplicar braquiterapia seguida de RTE y ciclos de quimioterapia. Se administraron 20 Gy de braquiterapia de alta tasa de dosis (en 5 fracciones) seguida de RTE (50 Gy en 25 fracciones) y dos ciclos de cisplatino y 5-fluoruracilo. En los pacientes con estenosis severa se comenzó tratamiento con RTE, con o sin quimioterapia, siendo administrada la braquiterapia al final. En pacientes con índice de Karnofsky < al 70% o no elegibles para quimioterapia o RTE sola, se administró un régimen de braquiterapia de 35 Gy en 14 fracciones. En el 90% de los pacientes, la disfagia mejoró después de la segunda o tercera sesión de braquiterapia. La supervivencia media fue de 21 meses. La supervivencia actuarial global a los 5 años fue del 28% y la específica, del 67%. Se observó una recurrencia local a 2 años del 25% y una incidencia acumulada de metástasis del 28,5%. Respecto a

efectos adversos, cabe reseñar la aparición de fístulas esófago-traqueobronquiales (1,4%), esofagitis de grado 2 (85%) y toxicidad medular de grado 2 en el 55% de los pacientes y de grado 3 en el 15,7%. Desde que finalizó el tratamiento hasta que se produjo recidiva o muerte, el 57% de los pacientes presentaron deglución normal.

López Carrizosa et al. (50) utilizaron radioterapia tridimensional conformada (R3DC) concomitante con quimioterapia y refuerzo con braquiterapia de alta tasa de dosis en 26 pacientes con tumores de estadios II-IV considerados inoperables. La dosis media de la R3DC fue de 44,2 Gy (26-64 Gy) y la de braquiterapia, de 21 Gy (rango de 10-51 Gy). Los pacientes recibieron, además, dos ciclos de diferentes regímenes de cisplatino y 5-fluoruracilo. Se observó respuesta al tratamiento en 19 pacientes (73%), siendo completa en seis (23%) y parcial/estabilización en 13 (50%). La supervivencia media global fue de 25,7 meses y la causa-específica, de 29,1 meses. La supervivencia global actuarial a 5 años fue del 10,2% y la causa-específica del 13%. Al finalizar el estudio, cuatro pacientes estaban vivos y libres de enfermedad (15%) y 20 pacientes (77%) murieron por progresión del tumor local y metástasis a distancia.

Brunner et al. (45) realizaron un ensayo fase II no aleatorizado de tratamiento combinado con RTE, braquiterapia y quimioterapia. Los 50 pacientes presentaban cáncer de esófago de diferentes estadios, si bien el 82% eran T3-4. El volumen de planificación (PTV) fue administrado de acuerdo a la localización del tumor: PTV1, volumen tumoral y margen de seguridad; PTV2, volumen tumoral, ganglios linfáticos y margen de seguridad. Durante las semanas 1 a 3, el PTV2 recibió 15 dosis de 1,8 Gy. Después de la semana 3, el PTV1 fue tratado con 1,2 Gy por sesión (por la mañana) y ambos PTV1 y PTV2 con 1,8 Gy por sesión (por la tarde, intervalo > 6 h). La dosis total de PTV1 fue de 14,4 Gy y la de PTV2 de 50,4 Gy. El tratamiento estándar de la braquiterapia fueron dos dosis de 6 Gy (12 Gy), aunque si la respuesta del tumor era insuficiente, se administraban 3 dosis. La quimioterapia consistió en dos ciclos de 5-fluoruracilo y cisplatino. La respuesta al tratamiento fue completa en 22 pacientes (44%) y parcial en 28 pacientes (56%). Tanto la supervivencia media global como la libre de enfermedad fue de 15,6 meses, y los pacientes con respuesta completa sobrevivieron significativamente más que los que no la presentaron. Cinco pacientes presentaron hematotoxicidad debido a la quimioterapia. La toxicidad esofágica tardía fue de grado 3 en el 18% de los pacientes y de grado 4 en el 4% y apareció fístula esófago-bronquial en un 12% de los casos.

Tabla 14. Estudios de carácter paliativo con RTE + BRQ + Quimioterapia.

Estudio	Pacientes (n)	Dosis (Gy)	Mejoría de disfagia	Supervivencia	Complicaciones
Vuong, 2005 (57)	70	RTE: 2 Gy x 25 + Quimioterapia + BRQ: 4 Gy x 5	57%	21 meses	Fístula: 1 (1,4%) Toxicidad hematológica grado 3: 11 (15,7%) Esofagitis grado 2: 85%.
López Carrizosa, 2007 (50)	26	RT3DC (44 Gy) + BRQ (21 Gy)	ND	25,7 meses (media)	No toxicidad aguda grado 3-4 (RTOG) No toxicidad tardía ≥ grado 2
Brunner, 2008 (45)	50	RTE: PTV1, 14,4 Gy; PTV2, 50,4 Gy + Quimioterapia + BRQ: 6 Gy x 2	ND	15,6 meses	Hematotoxicidad: 5 pac. Toxicidad esofágica tardía: grado 3: 9/50 pac. (18%); grado 4: 2/50 pac. (4%) Fístula esófago-bronquial: 6/50 pac. (12%) Estenosis: 18 (36%).
Fuente: elaboración propia; ND: no disponible; Gy: gray; RTE: radioterapia externa; BRQ: braquiterapia; RT3DC: Radioterapia tridimensional conformada.					

- *Estudios en los que se empleó braquiterapia vs stent endoluminal*

En 2004, Homs et al. (42) realizaron un ECA multicéntrico en el que se comparó una dosis única de braquiterapia frente a la colocación de un stent con el objetivo de paliar la disfagia del cáncer de esófago inoperable. Se aleatorizaron un total de 209 pacientes para recibir o una dosis única 12 Gy de braquiterapia de alta tasa de dosis (101 pacientes), o un stent autoexpandible (108 pacientes). A los 14 días, la mejoría de la disfagia fue mayor en el grupo stent, siendo la diferencia estadísticamente significativa. A los 30 días, el 73% del grupo de braquiterapia y el 76% del grupo stent lograron al menos una mejoría de 1 punto en la escala de disfagia, no observándose diferencias significativas entre los grupos. Por último, a los 6 y 12 meses, las mejores puntuaciones para la disfagia fueron en el grupo de braquiterapia, aunque las diferencias disminuyeron gradualmente después de los 12 meses. La mediana de supervivencia sin disfagia en el grupo de braquiterapia fue 115 días en comparación con 82 días en el grupo de stent y la supervivencia global, de 155 días en el primer grupo y de 145 días en el segundo. Apareció disfagia recurrente en 43 pacientes (43%) del grupo de braquiterapia en comparación con 43 pacientes (40%) del grupo stent. Respecto a los efectos adversos, el 21% de los pacientes del grupo de braquiterapia presentaron complicaciones (el 13%, graves), en comparación con el 33% del grupo stent (el 25% graves).

Estos mismos autores publicaron los resultados de calidad de vida del ensayo en un posterior artículo (41), observando diferencias significativas a favor de la braquiterapia en las escalas de disfagia y de alimentación. En todos los pacientes, las escalas de disfagia mejoraron en ambos grupos en el primer mes, deteriorándose posteriormente de forma gradual. La escala emocional y la escala de síntomas únicos se deterioraron en un grado moderado durante el seguimiento. La escala analógica visual para el dolor aumentó discretamente durante el seguimiento en ambos grupos, con una tendencia a favor de la braquiterapia. Por último, la calidad de vida relacionada con la salud general

mostró una diferencia significativa a favor de la braquiterapia en cuatro de cinco escalas: funcionamiento de rol, funcionamiento emocional, funcionamiento cognitivo y funcionamiento social.

Bergquist et al. (40) diseñaron en 2005 un ECA con 52 pacientes portadores de un cáncer de esófago o de unión gastroesofágica y presencia de metástasis, de estadio T4 o no apropiados para la cirugía o la quimiorradioterapia. Los pacientes se aleatorizaron para recibir un stent autoexpandible (28 pacientes) o 21 Gy de braquiterapia de alta tasa de dosis (24 pacientes), fraccionada en 3 dosis de 7Gy. La supervivencia en el grupo stent fue de 149 días y en el grupo braquiterapia de 157 días. Al valorar la escala de calidad de vida específica para cáncer de esófago al mes del tratamiento (EORTC QLQ-OES18), los pacientes que recibieron un stent mostraron una mejoría clínica y en algunos casos estadística en las escalas de disfagia, alimentación, deglución de saliva, sensación de asfixia y tos, manteniéndose la mejoría clínica a los 3 meses en la escala de alimentación, sensación de asfixia y capacidad de comer dieta blanda. Por el contrario, al mes del tratamiento, los pacientes del grupo de braquiterapia únicamente presentaron mejoría clínica en la sensación de asfixia, mientras que a los 3 meses la mejoría clínica fue en la alimentación, la sensación de asfixia y en la capacidad de comer alimentos sólidos y semisólidos. En la escala de calidad de vida de cáncer inespecífico (EORTC QLQ-C30) los pacientes del grupo stent mostraron empeoramiento en 10 de las 15 escalas al mes de tratamiento, siendo el mayor en la función social, seguida de dolor, capacidad funcional e insomnio. A los 3 meses, únicamente se observó empeoramiento estadísticamente significativo en la función social. Al mes de tratamiento, los pacientes del grupo de braquiterapia mostraron peor función social, dolor y apetito, mientras que a los 3 meses, el empeoramiento se observó en la capacidad funcional, náuseas y vómitos, dolor y pérdida de apetito. Respecto a los efectos adversos, en el grupo stent aparecieron dos casos de fístula traqueo-bronquial y un caso de sangrado esofágico, mientras que en el grupo de braquiterapia, dos casos de perforación esofágica y uno de fístula traqueo-bronquial.

Tabla 15. Estudios de carácter paliativo con BRQ vs Stent endoluminal.

Estudio	Pacientes (n)	Dosis (Gy)	Mejoría de disfagia	Supervivencia	Complicaciones
Homs, 2004a, 2004b (41, 42)	Stent: 108	--	76%	145 días (mediana)	Complicaciones en 33% (25%, graves)
	BRQ: 101	12 Gy x 1	73%	155 días (mediana)	Complicaciones en 21% (13%, graves)
Bergquist, 2005 (40)	Stent: 28	--	††	149 días	Fístula traqueo-bronquial: 2 Sangrado esofágico: 1
	BRQ: 24	7 Gy x 3	††	157 días	Perforación esofágica: 2 Fístula traqueo-bronquial: 1

Fuente: elaboración propia; ND: no disponible; Gy: gray; BRQ: braquiterapia.  
 ††Grupo Stent: Mejoría de 10, 5 y 4 puntos a 1, 3 y 6 meses; Grupo Braquit.: Empeoramiento de 5 puntos a 1 mes y mejoría de 8 puntos a 3 y 6 meses

- *Estudios en los que la braquiterapia se utilizó con carácter definitivo*

Nishimura et al. (52) publicaron en 1999 una serie de 21 pacientes con cáncer superficial de esófago (T1N0M0) (tabla 16). Los pacientes recibieron radioterapia externa (8 pacientes) o radioterapia externa + braquiterapia (13 pacientes). Cinco pacientes recibieron fraccionamiento convencional (40-46 Gy/1,8 Gy o 2 Gy por dosis) y una dosis posterior de refuerzo de 10-20 Gy/2 Gy por dosis (dosis total entre 60-69 Gy, mediana de 66 Gy). Tres pacientes fueron tratados con hiperfraccionamiento acelerado, recibiendo también dosis de refuerzo, siendo la dosis total de 60-64 Gy (mediana de 64 Gy). Doce pacientes recibieron 2-3 fracciones de 4 Gy de braquiterapia intersticial después de RTE (50-56 Gy/1,8-2 Gy por dosis) y un paciente recibió 2 fracciones de 5 Gy de braquiterapia intersticial después de 66 Gy con hiperfraccionamiento acelerado de RTE. Los 21 tumores mostraron regresión completa al finalizar la radioterapia. La probabilidad de control local de la enfermedad fue significativamente mayor en el grupo de RTE + braquiterapia que en el grupo de RTE sola, con tasas de control local a los 3 años del 85% en el primer caso y del 45% en el segundo. Apareció recurrencia local en cuatro de los ocho tumores tratados con RTE y en dos de los 13 que recibieron braquiterapia + RTE. La supervivencia causa-específica a los 3 años fue del 67% (RTE) y del 100% (braquiterapia + RTE). A los 5 años, la tasa de control local y de supervivencia global fue del 71% y la tasa de supervivencia causa-específica, del 89%. Con la braquiterapia se observó toxicidad aguda (esofagitis aguda y odinofagia) y tardía (2 úlceras de esófago y 1 estenosis). Las úlceras esofágicas se observaron sólo en aquellos pacientes tratados con aplicadores de 10-15 mm de diámetro, pero en ninguno de los 7 pacientes tratados con aplicadores de 20mm. Para los autores, el refuerzo con braquiterapia de alta tasa de dosis después de RTE es una modalidad eficaz en el tratamiento de pacientes con carcinoma superficial de esófago, obteniéndose un excelente control local y una muy buena tasa de supervivencia sin morbilidad a largo plazo.

Okawa et al. (35) realizaron en 1999 un ECA multicéntrico en 22 hospitales de Japón. Los 94 pacientes fueron aleatorizados para recibir RTE (60 Gy) + refuerzo de RTE de 10Gy (51 pacientes) o RTE (60 Gy) + refuerzo de braquiterapia de 10Gy (43 pacientes). Los estadios de los paciente eran diversos (T1 en 20 pacientes, T2 en 25, T3 en 36, T4 en 10 y Tx en 3) y el seguimiento osciló entre 10 y 82 meses (mediana de 24 meses). La tasa de respuesta completa fue del 49% para la RTE sola y del 55,8% para la RTE + braquiterapia. La supervivencia causa-específica fue del 27% para la RTE sola y del 38% para la RTE + braquiterapia. En los tumores  $\leq 5$  cm, la supervivencia causa-específica en el grupo de RTE + braquiterapia fue del 74,6% a 2 años y del 64% a 5 años, y en el grupo de RTE sola, del 39,4% y 31,5%, respectivamente. Cuando se utilizó braquiterapia, 28 centros utilizaron baja tasa de dosis y 15, alta tasa de dosis. Aparecieron complicaciones tempranas de grado 3 o superior en 8 pacientes, con una incidencia del 5,9% para la RTE sola y del 11,6% para la braquiterapia. Aparecieron complicaciones tardías de grado 3 o superior en el 8,9% de los pacientes con RTE sola (dos casos de úlcera y uno de neumonitis) y en el 8,3% del grupo de RTE + braquiterapia (dos casos de úlcera y uno de estenosis).

Gaspar et al. (31) publicaron una serie de 49 pacientes con tumor limitado a esófago, con o sin afectación de ganglios linfáticos (T1-T2, NX-N1, M0). Todos los

pacientes recibieron RTE (50 Gy/2 Gy diarios/5 semanas) y posteriormente, braquiterapia de alta tasa de dosis (5 Gy x 3 fracciones) o braquiterapia de baja tasa de dosis (20 Gy en una semana) (estos pacientes al final no se evaluaron). Todos los pacientes recibieron, además, quimioterapia durante cuatro semanas con ciclos de cisplatino y 5-fluoruracilo. El seguimiento medio de todos los pacientes fue de 10 meses y el de los 13 pacientes vivos en el momento del análisis, de 29 meses. El porcentaje de supervivencia a 1 año fue del 49% y la estimación de los porcentajes de supervivencia a 2 y 3 años fue del 31% y 29%, respectivamente. Se observó respuesta completa en el 74% de los pacientes y persistencia de la enfermedad en el 26%. El control local fue finalmente del 37%. Se observó toxicidad grave (grado 3 RTOG) en 29 pacientes (59%), fundamentalmente hematológica o del tracto digestivo, y toxicidad muy grave (grado 4 RTOG) en 12 pacientes (24%) y muerte en cinco (10%).

Maingon et al. (33) publicaron una serie de casos de 25 pacientes con cáncer superficial de células escamosas de esófago de estadios Tis (11 pacientes) y T1 (14 pacientes). Trece pacientes recibieron sólo braquiterapia de alta tasa de dosis, 8 pacientes recibieron RTE + braquiterapia y 4 pacientes, RTE/Quimio + braquiterapia. La dosis de braquiterapia fue de 5 Gy (19 casos), 7 Gy (5 casos) y 8 Gy (1 caso). La dosis total de RTE fue de 50 Gy (2 Gy diarios/5 semanas). La quimioterapia fue prescrita en cuatro pacientes T1 y en uno con afectación nodal, y consistió en 5-fluoruracilo y cisplatino. Doce pacientes (48%) sufrieron una recurrencia, 11 localizadas en el esófago y una a distancia. Con BRQ sola no aparecieron recidivas en el 61% de los pacientes, con RTE+Braquiterapia en el 37,5% y con quimioterapia añadida en el 50%. A los 3 meses se observó respuesta completa en el 75% de los pacientes y parcial en el 21%. La media de supervivencia global fue de 21 meses y la libre de enfermedad, de 16 meses. La supervivencia global a 1 año fue del 76%, a 2 años del 37% y a 3 años del 21% (del 24% para Tis y del 20% para tumores T1). Por último, la supervivencia global a los 3 años para los pacientes tratados sólo con braquiterapia fue del 43%.

En 2001, Nemoto et al. (51) publicaron una serie de casos de 147 pacientes con cáncer superficial de células escamosas de esófago (52 con cáncer de mucosa y 95 de submucosa). En 139 casos, el estadio fue T1N0M0 y en 8, T1N1M0. El tratamiento recibido por los pacientes fue: RTE sola (65Gy, 55 pacientes); Grupo 2: braquiterapia de alta tasa (34 Gy, 23 pacientes); Grupo 3: braquiterapia de alta tasa + RTE (56Gy de RTE + 11 Gy de BRQ, 46 pacientes); Grupo 4: braquiterapia de baja tasa + RTE (55Gy de RTE + 9 Gy de BRQ, 23 pacientes). Para el cáncer de mucosa, la supervivencia global/causa específica, fue del 96%/100% a 1 año, del 85%/97% a 2 años y del 62%/81% a 5 años. Para el cáncer submucoso, la supervivencia global/causa específica, fue de 88%/95% a 1 año, del 72%/85% a 2 años y del 42%/64% a 5 años. En el cáncer de mucosa, la supervivencia causa-específica en los pacientes tratados con RTE + braquiterapia de baja tasa de dosis fue peor que en los otros grupos, aunque sin diferencia significativa. La recurrencia local se observó tanto en los cánceres mucosos (12%) como submucosos (23%), mientras que las metástasis, sólo en el submucoso (16%), siendo el lugar más frecuente, los ganglios linfáticos. Los efectos adversos aparecieron en el 9% de los casos de RTE o de RTE + braquiterapia de alta tasa, en el 17% de los casos de RTE + braquiterapia de baja tasa y en el 4% de los casos de braquiterapia de alta tasa.

Tabla 16. Estudios en los que la braquiterapia se utilizó con intención definitiva.

Estudio	Técnica (n)	Estadio tumores	Tasa de respuesta completa	Supervivencia global	Supervivencia causa-específica
Nishimura et al. 1999 (52)	RTE (8); RTE + BRQ (13)	T1N0m0	100%	5 años: 71%	3 años: RTE: 67%; RTE + BRQ: 100% 5 años: 89%
Okawa et al. 1999 (35)	RTE (51); RTE + BRQ (43)	T1 (20), T2 (25), T3 (36), T4 (10), Tx (3)	RTE: 49% RTE + BRQ: 55,8%	ND	RTE: 27%; RTE + BRQ: 38% En tumores ≤ 5 cm RTE: 39,4% (2 años); 31,5% (5 años) RTE + BRQ: 74,6% (2 años); 64% (5 años)
Gaspar et al. 2000 (31)	RTE + BRQ + Quimio (49)	T1-T2, NX-N1, M0	74%	1 año, 49%, 2 años, 31%, 3 años, 29%.	ND
Maingon et al. 2000 (33)	BRQ (13); RTE + BRQ (8); RTE/Quimio + BRQ (4)	Tis (11), T1 (14)	75%	1 año, 76%, 2 años, 37%, 3 años, 21%. Tis a 3 años: 24% T1 a 3 años: 20% Braquiterapia sola a 3 años: 43%.	ND
Nemoto et al. 2001 (51)	RTE (55); BRQ-AT (23); BRQ-AT + RTE (46); BRQ-BT + RTE (23)	T1N0-1M0	ND	C. mucoso: 1 año, 96%, 2 años, 85%, 5 años: 62% a 5 años. C. submucoso: 1 año, 88%, 2 años, 72%, 5 años: 42% a 5 años.	C. mucoso: 1 año, 100%, 2 años, 97%, 5 años: 81% a 5 años. C. submucoso: 1 año, 95%, 2 años, 85%, 5 años: 64% a 5 años.
Yorozu et al. 2006 (58)	RTE + BRQ-AT + Quimio	T2-3N0-1M0	85%	5 años: 28%	5 años: 34%
Nonoshita et al. 2007 (53)	RTE (3); RTE + Quimio (3)	T1N0-1M0	83%	ND	ND

Fuente: elaboración propia; ND: no disponible  
RTE: radioterapia externa; BRQ: braquiterapia; BRQ-AT: braquiterapia de alta tasa de dosis; BRQ-BT: braquiterapia de baja tasa de dosis.

Yorozu et al. (58) publicaron una serie de casos de 46 pacientes con tumores de esófago T2-3 N01 M0 a los que se administró de forma concomitante quimioterapia y radioterapia externa, seguidas de braquiterapia de alta tasa de dosis. La quimioterapia consistió en 5-fluoruracilo (durante los primeros cuatro días de la primera y última semana de RTE) y cisplatino (en el primer día de la primera y última semana de RTE). Cuarenta pacientes recibieron una dosis total de RTE de 50 Gy y seis pacientes con ganglios mayores de 3 cm, hasta 60 Gy. La braquiterapia fue administrada una o dos semanas después de la última sesión de RTE en sesiones de 4Gy. Dieciseis pacientes recibieron 8-12 Gy, 22 pacientes, 16 Gy y ocho pacientes, 20-24 Gy. El seguimiento promedio fue de 6 años, la supervivencia global a los 5 años del 28%, la causa-específica del 34% y la mediana de supervivencia de 22 meses. En el 85% de los pacientes se produjo desaparición completa del tumor y sólo en el 15%, la enfermedad fue

persistente. Se observó recidiva local en el 11%, regional en el 15%, a distancia en el 17% y locorregional y a distancia en el 9%. Respecto a los efectos adversos agudos, apareció toxicidad hematológica de grado 3 en el 11% y de grado 4 en el 4%, además de un 13% de esofagitis de grado 3. Las principales complicaciones tardías fueron las úlceras esofágicas de grado 1-3 en el 26% de los casos, úlceras esofágicas grado 4 con hemorragia esofágica masiva y muerte en dos pacientes y fístulas esófago-bronquiales en tres. Hubo una ligera tendencia hacia un mejor control local con 16 Gy. Dosis más altas, de 20-24 Gy, no mejoraron el control local.

Por último, Nonoshita et al. (53) realizaron un estudio observacional en seis pacientes con tumor de esófago recurrente tras irradiación previa. Tres pacientes habían recibido RTE sola (60 Gy) y otros tres, RTE + quimioterapia (cisplatino y 5-fluouracilo). Se utilizó una dosis total media de braquiterapia de 20 Gy (20-32 Gy), en sesiones semanales de 4-5 Gy y en dos pacientes, quimioterapia concurrente con tegafururacilo o nedaplatino. La supervivencia media global fue de 30 meses y el control local se obtuvo en cinco de los seis pacientes. Ningún paciente falleció de cáncer esofágico y no se observaron complicaciones tardías graves (RTOG grado 3-4) en relación con la braquiterapia.

## Ensayos en marcha

En la actualidad se están llevando a cabo los siguientes estudios:

### **Título:** *Palliative Radiotherapy and Brachytherapy for Oesophageal Cancer Dysphagia*

- **Identificador:** NCT00665197
- **Estado:** en fase de reclutamiento.
- **Patrocinador:** International Atomic Energy Agency
- **Tipo de estudio:** Intervención.
- **Diseño:** Tratamiento/Aleatorizado/Abierto/Control active/Asignación paralela/Seguridad/Estudio de eficacia
- **Grupos:** Braquiterapia de alta dosis/Radioterapia externa.
- **Género:** Ambos
- **Grupos de edad:** Adulto/Senior
- **Fase:** Fase III
- **Número estimado de pacientes:** 420.
- **Fecha de comienzo del estudio:** febrero 2007.
- **Fecha de finalización:** Abril 2011.
- **URL:** <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00665197>

### **Título:** *Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Cancer of the Esophagus*

- **Identificador:** NCT00002884
- **Estado:** Activo, terminó la fase de reclutamiento.
- **Patrocinador:** Centre Hospitalier Lyon Sud
- **Tipo de estudio:** Intervención.
- **Diseño:** Tratamiento/Aleatorizado
- **Grupos:** Quimioterapia (cisplatino, fluouracilo)/Braquiterapia
- **Género:** Ambos
- **Grupos de edad:** Adulto/Senior
- **Fase:** Fase III
- **Número estimado de pacientes:** 326.
- **Fecha de comienzo del estudio:** marzo 1996.
- **Fecha de finalización:**
- **URL:** <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002884>

### **Título:** *A Natural History Study of Patients Receiving High-Dose Rate Brachytherapy*

- **Identificador:** NCT00924027
- **Estado:** En fase de reclutamiento.
- **Patrocinador:** Sud National Cancer Institute (NCI)
- **Tipo de estudio:** Intervención.

- **Diseño:** Tratamiento / No aleatorizado / Abierto / No controlado / Asignación paralela / Seguridad / Estudio de eficacia.
- **Grupos:** Braquiterapia
- **Género:** Ambos
- **Grupos de edad:** Adulto/Senior
- **Fase:** --
- **Número estimado de pacientes:** 112.
- **Fecha de comienzo del estudio:** marzo 2009.
- **Fecha de finalización:** noviembre 2013.
- **URL:** <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924027>

**Título:** *Palliation Dysphagia Cancer Oesophagus Stent+Brachytherapy Versus Brachytherapy Only*

- **Identificador:** NCT00653107
- **Estado:** En fase de reclutamiento.
- **Patrocinador:** Rikshospitalet HF|Norwegian Cancer Society
- **Tipo de estudio:** Intervención.
- **Diseño:** Tratamiento / Aleatorizado / Abierto / Asignación paralela / Seguridad / Estudio de eficacia.
- **Grupos:** Stent / Braquiterapia
- **Género:** Ambos
- **Grupos de edad:** Adulto/Senior
- **Fase:** III
- **Número estimado de pacientes:** 90.
- **Fecha de comienzo del estudio:** junio 2008.
- **Fecha de finalización:** mayo 2020.
- **URL:** <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00653107>

## 5 DISCUSIÓN

### 5.1 Metodología de los estudios

Los estudios incluidos en esta revisión fueron mayoritariamente de carácter observacional, clasificándose en el nivel VIII de la escala de calidad de Jovell y Navarro-Rubio (anexo 4). Únicamente se seleccionaron cinco ensayos clínicos aleatorizados, clasificados en el nivel III de dicha escala.

En algunos estudios se observaron limitaciones metodológicas, como carecer de una adecuada descripción de los criterios de selección de pacientes, omitir resultados o no incorporar la definición de las variables estudiadas. Es difícil realizar una síntesis y comparación de los resultados de los diferentes estudios, pues como hemos visto en el apartado anterior, hay dos grandes bloques, los de carácter paliativo y los de carácter definitivo, y dentro de ellos, las técnicas utilizadas fueron diferentes. Además, en muchos casos no se utilizó una única técnica, sino que, con el objetivo de obtener los mejores resultados, pequeños subgrupos de pacientes fueron tratados con combinaciones de varias técnicas. Todo ello limita el poder emitir conclusiones definitivas acerca de los diferentes aspectos evaluados en esta revisión.

Destacar la existencia de estudios en marcha, cuyos resultados serán sin duda muy esclarecedores y ayudarán a profundizar en el conocimiento de la efectividad y seguridad de esta técnica.

### 5.2 Selección de pacientes candidatos a braquiterapia

Las bases para su uso clínico se establecieron en la reunión de la *American Brachytherapy Society* (ABS) celebrada en Phoenix (Arizona) en 1996 (59):

- **Braquiterapia como tratamiento definitivo:** se consideran buenos candidatos, aquellos pacientes con adenocarcinomas o cánceres de células escamosas de esófago torácico unifocales, con una longitud del tumor menor o igual a 10 cm y sin evidencia de enfermedad intra-abdominal o metastásica. Las contraindicaciones incluyen la afectación traqueal o bronquial, la localización en esófago torácico o una estenosis que no pueda ser atravesada. El aplicador esofágico debería tener un diámetro externo de 6-10 mm. Si se va a utilizar quimioterapia a expensas de 5-fluouracilo y RTE (45-50 Gy), se recomiendan las siguientes dosis de braquiterapia: (i) 10 Gy de alta tasa de dosis en dos fracciones semanales de 5 Gy cada una; o (ii) 20 Gy de baja tasa de dosis en una única sesión de 0,4-1 Gy/hr. Todas las dosis se especifican a 1 cm de profundidad. La braquiterapia debe seguir a la radioterapia externa y no debe ser aplicada concurrentemente con quimioterapia.
- **Braquiterapia con carácter paliativo:** debería considerarse en aquellos pacientes con adenocarcinomas o cánceres de células escamosas de esófago torácico que presentan metástasis a distancia o enfermedad local irreseccable por progresión o recurrencia después de radioterapia

definitiva. Después de una dosis limitada de RTE (30 Gy), las dosis recomendadas de braquiterapia son las siguientes: (i) 10-14 Gy de alta tasa de dosis en una o dos fracciones; o (ii) 20-25 Gy de baja tasa de dosis en una única sesión de 0,4-1 Gy/hr. Es controvertida la necesidad de RTE en pacientes recién diagnosticados y con una esperanza de vida menor de 3 meses. En estos casos, 15-20 Gy de alta tasa de dosis en dos-cuatro fracciones o 25-40 Gy de baja tasa de dosis en una única sesión de 0,4-1 Gy/hr, podría ser beneficioso.

Como vemos, en las directrices de la ABS se utilizan varias características tumorales para considerar a los pacientes como buenos o malos candidatos para recibir braquiterapia o incluso para contraindicar la técnica (59). Sin embargo, estas directrices se establecieron para el uso conjunto de la braquiterapia con radioterapia externa, tanto para tratamiento definitivo como paliativo del cáncer del esófago.

Así, las contraindicaciones de la braquiterapia descritas por la ABS incluyen la presencia de fístula esofágica, una localización del tumor en el esófago cervical y que exista una estenosis tumoral que no pueda ser atravesada. Sin embargo, en el estudio de Homs et al. (42), los pacientes con una estenosis tumoral fueron sometidos a dilatación el mismo día de la braquiterapia sin que se incrementase el riesgo de complicaciones graves, como perforación o hemorragia. No obstante, en estos pacientes se confirmó un riesgo incrementado de disfagia persistente y recurrente. Según la ABS, malos candidatos serían aquellos pacientes con una longitud del tumor mayor de 10 cm, tumores que involucran la unión gastro-esofágica, la extensión extraesofágica del tumor y la presencia de linfadenopatías regionales (59). Sin embargo, en el estudio anterior (42), se seleccionaron pacientes con cáncer inoperable de esófago en los que estaba involucrada la unión esófago-gástrica, tumores mayores de 10 cm o presencia de enfermedad metastásica, sin que se incrementase el riesgo de un tratamiento adicional por persistencia o recurrencia del tumor. No obstante, en el análisis multivariante se observó que los tumores mayores de 10 cm o la presencia de metástasis se correlacionaban con una menor supervivencia.

### **5.3 La braquiterapia como tratamiento paliativo del cáncer de esófago avanzado**

La cirugía se considera el tratamiento de elección en el cáncer de esófago, si el tumor es potencialmente resecable, no existe evidencia de metástasis a distancia y el paciente tiene un aceptable estado físico. En estos casos, la quimioterapia neoadyuvante o la quimiorradioterapia pueden incluso mejorar los resultados del tratamiento quirúrgico y prevenir la aparición de enfermedad recurrente (60-62).

Sin embargo, debido a que el cáncer de esófago suele ser asintomático en los estadios iniciales, más del 50% de los pacientes se diagnostican cuando la enfermedad está ya en un estado avanzado, con lesiones irresecables o con metástasis a distancia. Además, la mayoría de los pacientes con enfermedad inoperable tienen un importante deterioro del estado general, por lo que la

supervivencia media es de aproximadamente 5-6 meses. En estos pacientes es importante poder garantizar un tratamiento paliativo en orden a mantener la capacidad de alimentarse. Un procedimiento muy utilizado es la colocación de un stent autoexpandible, que además de su importante coste económico, no está exento de complicaciones, motivos por lo que en estos pacientes se ha propuesto utilizar la braquiterapia endoluminal como procedimiento paliativo de la disfagia.

En esta revisión, cuatro estudios evaluaron la braquiterapia como única técnica en el tratamiento paliativo del cáncer de esófago avanzado. El estudio de más calidad fue el ECA llevado a cabo por Sur et al. (44), y en el que se compararon dos dosis diferentes de braquiterapia endoluminal en pacientes con afectación de la enfermedad más allá de la pared esofágica, y por tanto, considerados inoperables. A la hora de evaluar la supervivencia libre de disfagia no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos y la mayor supervivencia global observada en el que recibió una dosis mayor de radioterapia (21 Gy) podría deberse al efecto provocado por la braquiterapia sobre el control local y el mantenimiento de la deglución. Para los autores, los resultados del tratamiento, y en concreto la supervivencia global y la libre de disfagia, fueron mejores que con cualquier otra modalidad de tratamiento paliativo disponible para el cáncer de esófago avanzado (36, 63). Dado los similares resultados de ambos protocolos, la elección dependería del paciente y de las posibilidades del centro.

Al primer mes del tratamiento, Skowronek et al. (56) observaron regresión de la disfagia en más del 80% de los pacientes, sin tener en cuenta la edad, el estadio clínico ni la localización del tumor. Más allá de los 6 meses, se observó mejoría, tanto clínica como radiológica, en alrededor de los dos tercios de los pacientes, sugiriendo sus resultados que un gran número de pacientes con enfermedad avanzada se podrían beneficiar de la braquiterapia endoluminal. Este último estudio confirmó, en un análisis multivariante, el papel pronóstico de la edad, del grado de disfagia y de la remisión. Así, se asoció una mayor supervivencia con una edad más avanzada de los pacientes, con un mejor estado general (de acuerdo con el índice Karnofsky) y con una menor progresión del tumor (estadio clínico y tamaño). El mejor pronóstico en los pacientes de edad avanzada podría estar en relación con la presencia de tumores menos agresivos, aunque es sólo una hipótesis de los autores. En el análisis multivariante, la mayor correlación se observó entre la edad y el grado de disfagia, significando que los pacientes de mayor edad tendrían un menor grado de disfagia.

Frobe et al. (46), administrando una dosis total de braquiterapia de 16 Gy en dos sesiones, observaron mejoría de la disfagia en el 66% de los pacientes, que se mantuvo durante una media de seis meses, siendo comparable con el tiempo medio de la supervivencia global. Para los autores, el estudio demuestra que dos sesiones de braquiterapia en pacientes con carcinoma escamoso de esófago mejoran la calidad de vida a los 2-4 meses de seguimiento.

Por último, el grupo de pacientes incluido por Homs et al. (47), considerados inelegibles para recibir un tratamiento combinado de RTE y braquiterapia debido a su pobre condición general o a la presencia de metástasis, recibieron una sola

sesión de braquiterapia de 15 Gy, en la mayoría de las ocasiones de forma ambulatoria, minimizando de esta manera la hospitalización en este grupo de pacientes con una corta esperanza de vida. A las seis semanas, la puntuación de disfagia mejoró en sólo el 51% de los pacientes y apareció recurrencia de la misma en el 37% de los pacientes. Estos resultados podrían considerarse un poco decepcionantes, ya que la variable de resultado más importante en el tratamiento paliativo del cáncer de esófago es el alivio de la disfagia. Una de las posibles causas de estos malos resultados podría ser una dosis de radiación insuficiente.

En resumen, la braquiterapia de alta tasa de dosis utilizada como monoterapia parece ser un método efectivo y barato de tratamiento y probablemente sea el método paliativo más coste-efectivo en el cáncer de esófago. Además, puede ser utilizada en pacientes con carácter ambulatorio y que debido a su mal estado general podrían ser rechazados para procedimientos en los que se necesita anestesia general. Posiblemente, una alternativa efectiva para aquellos pacientes considerados malos candidatos para una dosis única de braquiterapia sería la colocación de un stent, ya que ofrece un rápido alivio de la disfagia en aquellos pacientes con tumores estenosantes que no pueden ser derivados (42). Además, es un método seguro y efectivo como tratamiento paliativo de aquellos pacientes que han recibido previamente radioterapia y/o quimioterapia (64).

### 5.3.1 Dosis, fraccionamiento y momento de aplicación de la braquiterapia

Sur et al. (63) compararon diferentes dosis de braquiterapia en 172 pacientes con cáncer esofágico avanzado, siendo aleatorizados para recibir 12 Gy en dos sesiones, 16 Gy en dos sesiones o 18 Gy en tres sesiones. Un análisis preliminar de 68 pacientes (36) mostró que los pacientes que recibieron una dosis de 12 Gy tuvieron peor supervivencia libre de disfagia y una mayor obstrucción persistente de la luz esofágica que los otros grupos. Los autores concluyen que la dosis óptima de radiación oscilaría entre 16 Gy en dos sesiones y 18 Gy en tres sesiones. Por su parte, Kulhavy et al. (32) compararon diferentes dosis una única fracción de braquiterapia de alta tasa de dosis (10, 12, 15 o 18 Gy). Aunque sólo 25 de los 51 pacientes fueron evaluables, los autores concluyen que las dosis de 12 a 15 Gy son las que proporcionan mejores resultados en términos de alivio de la disfagia, con la mínima morbilidad. Por otra parte, estudios previos (32, 63) mostraron que el fraccionamiento de dosis en los casos avanzados produjo mejores resultados que una única dosis, al igual que administrar dosis fraccionadas en días alternos respecto a administrarlas semanalmente (44, 63).

Aunque no se conoce la dosis óptima de braquiterapia, se han descrito efectos tardíos relacionados con la dosis recibida en la mucosa (65), con la dosis por sesión (66, 67), con la tasa de dosis (68) y con la combinación o no de quimioterapia (69, 70). En Japón, donde la incidencia de cáncer de esófago es elevada, Hishikawa et al. (71) observaron que el esófago puede tolerar una dosis máxima de 20 Gy después de 60 Gy de RTE. Por su parte, Yorozu et al. (67) recomiendan 16 Gy en 4 fracciones después de 50 Gy de RTE y Okawa et al. (35), no exceder una dosis total de 70 Gy en las modalidades combinadas.

Tampoco está claramente determinado el momento idóneo de aplicar la braquiterapia. En la mayoría de los casos, para tratar tumores de pequeño volumen se administra después de la RTE y/o quimioterapia. Sin embargo, empezar el tratamiento con la BRT tiene la ventaja de realizar la endoscopia y dilatar un tejido relativamente normal y permitir una más fácil identificación del lecho tumoral. Sin embargo, se ha visto que en 7 de cada 9 paciente tratados con braquiterapia de alta tasa de dosis después de quimiorradioterapia, la cartografía del tumor fue técnicamente mucho más difícil, principalmente en aquellos con respuesta completa o parcial, e incluso con la ayuda de estudios por imagen previos u orientación endoscópica.

### 5.3.2 Papel de añadir RTE a la braquiterapia

El cáncer esofágico avanzado se extiende típicamente más allá del esófago, bien por progresión al tejido circundante a través de sus paredes, o mediante metástasis a los ganglios linfáticos locorreionales o a otras estructuras. Debido a ello, muchos de estos pacientes pierden peso de forma significativa, degluten con gran dificultad y el metabolismo tumoral puede haber afectado al propio metabolismo del paciente. En esta situación clínica, la suma de RTE y braquiterapia podría proporcionar un control duradero de la luz esofágica y una buena supervivencia libre de disfagia. Existe además un subgrupo de pacientes con tumores irresecables de esófago, definidos como T4N0-1M0, aunque con buena condición física y otro subgrupo que rechaza la realización de cirugía, en los que el tratamiento mediante radioterapia externa combinada con quimioterapia o braquiterapia endoluminal, podría ser beneficiosa (72).

Sin embargo, hasta el momento no se ha estudiado convenientemente el papel de añadir RTE a la braquiterapia como tratamiento paliativo. Sharma et al. (55), en un estudio retrospectivo, observaron mejoría en la deglución en el 48% de los pacientes tratados, bien con braquiterapia sola o con RTE añadida (los datos no fueron desagregados). La supervivencia media global fue de 7 meses (sin diferencias entre ambos grupos de tratamiento) y la libre de disfagia de 10 meses. Un estudio de mucha mejor calidad fue el ensayo clínico de Sur et al. (43), diseñado para evaluar si el añadir RTE a la braquiterapia mejoraba la supervivencia libre de disfagia e incluso la supervivencia global. Sin embargo, el análisis de sus 60 pacientes sugiere que el tratamiento combinado de estas dos técnicas no mejora la SLD a 6 o 12 meses. Una razón podría ser la ausencia de poder estadístico, ya que una muestra de 60 pacientes podría no ser suficiente para demostrar pequeñas mejorías en el control local. Alternativamente, el fracaso de la RTE a la hora de añadir un beneficio clínico podría ser secundario a la naturaleza relativamente radiorresistente de la enfermedad luminal, que no respondería a la dosis fraccionada de 3 Gy diarios de RTE durante dos semanas. Por último, Pulkkinen et al. (54) utilizaron una dosis estándar de RTE (40 Gy en fracciones de 1,8-2 Gy/día/5 días) seguida de una dosis media de braquiterapia intraluminal de 10 Gy en 4 fracciones de 2,5 Gy. Los autores justifican este fraccionamiento de dosis debido a que produce menos efectos adversos a largo plazo, especialmente en pacientes que reciben RTE de forma combinada. Además, la no necesidad de anestesia general para su administración facilitaría dicho fraccionamiento. Sin embargo, sus resultados no fueron muy brillantes, ya que a pesar de que el 51% de los pacientes estaban vivos a los 12 meses y el 18%

a los 24 meses, al mes de finalizar el tratamiento, únicamente el 41% de los pacientes presentaban mejoría de la disfagia. Por último, Ishikawa et al. (49) utilizaron únicamente radioterapia (RTE o RTE + braquiterapia) en tumores T1N0M0 debido a que los pacientes presentaban afectación del estado general o una edad avanzada, obteniendo una supervivencia causa-específica a 5 años del 58% para el grupo RTE y del 81% para el de RTE y braquiterapia. Las conclusiones de los autores fueron que la radioterapia es un método exitoso de tratamiento del cáncer de esófago de estadio I, siendo los resultados obtenidos comparables a la cirugía. Sin embargo, debería considerarse la quimiorradioterapia en los casos de cáncer submucoso de esófago inoperable de longitud mayor de 5 cm.

Dos estudios europeos compararon quimioterapia neoadyuvante, radioterapia y cirugía con la combinación de quimioterapia y radioterapia (73, 74). Uno de ellos (73) observó un elevado grado de disfagia en el grupo en el que no se administró cirugía, mientras que el otro (74), una tendencia no significativa a favor del brazo quirúrgico en el control local de la enfermedad (64% vs. 81%). Ambos estudios no observaron beneficios en la supervivencia añadiendo cirugía después de la combinación de la quimiorradioterapia. Los resultados de estos dos estudios subrayan la necesidad de mejorar el control local en el brazo conservador, como ya sugirieron estudios previos de fase III (75, 76). En un intento de mejorar el control local, un estudio prospectivo aleatorizado incrementó la dosis de radioterapia (76), utilizando 64,8 Gy en comparación con 50 Gy (mejor brazo del estudio RTOG 8501) (75). La tasa de recurrencia local fue del 56% y el 52%, respectivamente. No hubo un mayor beneficio local o regional ni diferencia en la supervivencia, sino una mayor mortalidad relacionada con el tratamiento en aquellos pacientes asignados al brazo de la dosis de radiación más alta.

En definitiva, se puede considerar que el debate sobre el papel de la RTE en el tratamiento del cáncer de esófago sigue vigente y hasta el momento, la pregunta tantas veces formulada de si añadir RTE a la braquiterapia podría mejorar los resultados en casos de cáncer avanzado, no está contestada definitivamente. Sería necesaria la realización de un ensayo aleatorizado multicéntrico e internacional para establecer si el añadir RTE a la braquiterapia mejora los resultados de supervivencia y de calidad de vida, en comparación con la braquiterapia sola. Aunque un ECA ha demostrado que el tratamiento combinado es superior a la RTE sola, sería importante conocer si la RTE añade algo a la braquiterapia (43). En este sentido, el ensayo en marcha de la *International Atomic Energy Agency (Palliative Radiotherapy and Brachytherapy for Oesophageal Cancer Dysphagia)*, podría darnos la respuesta definitiva cuando estén disponibles sus resultados.

### 5.3.3 Estudios combinados (RTE + braquiterapia + quimioterapia)

Vuong et al. (57) utilizaron un esquema de tratamiento a base de 20 Gy de braquiterapia de alta tasa de dosis (en 5 fracciones) seguida de RTE (50 Gy en 25 fracciones) y dos ciclos de cisplatino y 5-fluoruracilo, obteniendo una mejoría de la disfagia en el 90% de los pacientes después de la segunda o tercera<sup>a</sup> sesión de braquiterapia. Los resultados sugieren que es posible realizar un refuerzo con braquiterapia de alta tasa de dosis antes de la RTE, con o sin quimioterapia.

Además, mantener el tiempo de tratamiento entre 5-7 semanas contribuye al control tumoral. Los autores recomiendan un abordaje multidisciplinar del tumor y, debido a su relativa escasa frecuencia, la braquiterapia debería ser centralizada para maximizar la seguridad y eficacia del tratamiento.

Para López Carrizosa et al. (50), quienes utilizaron radioterapia tridimensional conformada (R3DC) concomitante con quimioterapia y refuerzo con braquiterapia de alta tasa de dosis, la quimiorradioterapia es el tratamiento estándar para el cáncer de esófago avanzado y la BRQ-AT constituye un método seguro y efectivo de escalada de dosis.

Por último, el ensayo no aleatorizado de Brunner et al. (45) mostró que el tratamiento combinado de RTE, braquiterapia y quimioterapia es seguro y efectivo en pacientes con carcinoma de esófago avanzado. Considerando que el 82% de los pacientes incluidos en su estudio eran de estadios T3/T4, la supervivencia global es mejor que la obtenida en estudios con pacientes de características similares, como los ensayos RTOG 85-01 (13, 75, 77) e INT0123 (76). Este estudio muestra una mayor supervivencia en aquellos pacientes sin signos de enfermedad linfática (35 vs 11 meses), lo que corrobora el importante valor pronóstico de la afectación ganglionar después de una resección tumoral (78).

Se ha observado un mayor riesgo de disfagia persistente después de braquiterapia en pacientes que habían recibido previamente quimioterapia. En general, se han descrito unos resultados decepcionantes cuando se utiliza la quimioterapia de forma neoadyuvante, mientras que si la radioterapia y la quimioterapia son concurrentes, se produce un mejor efecto terapéutico (79, 80). El mecanismo por el cual el efecto de la radioterapia disminuye después de la quimioterapia no está plenamente identificado. La quimioterapia conduce a la muerte celular y la fibrosis, disminuyendo el suministro de sangre y con ello el aporte de oxígeno al tumor. Gran parte del daño tisular producido por la radioterapia va a depender de la formación de radicales libres que a su vez producirá daño en el ADN (81). Debido a que este proceso requiere oxígeno, parece probable que una disminución de su suministro al tumor después de la quimioterapia podría ser un factor importante en la resistencia a la radioterapia. Además, podría haber una mayor probabilidad de selección de células resistentes a la quimioterapia con resistencia cruzada a radioterapia (80).

#### 5.3.4 Estudios comparativos entre braquiterapia y el stent endoluminal

En 2004 se publicó el primer ensayo clínico aleatorizado en el que se comparaba una dosis única de 12 Gy de braquiterapia de alta tasa de dosis con la colocación de un stent en pacientes con cáncer de esófago no susceptible de intervención quirúrgica (42). A las dos semanas, la mejoría en la disfagia fue mayor en el grupo stent, mientras que al mes no se observaron diferencias significativas entre los grupos. Por último, a los 6 y 12 meses, las mejores puntuaciones fueron para el grupo de braquiterapia, aunque las diferencias disminuyeron gradualmente después de los 12 meses. Respecto a los efectos adversos, fueron menores en el grupo de braquiterapia que en el grupo stent.

El segundo ensayo fue publicado por Bergquist et al. (40), quienes aleatorizaron 52 pacientes para recibir un stent autoexpandible o 21 Gy de braquiterapia de

alta tasa de dosis fraccionada en 3 dosis. Los pacientes del grupo stent presentaron una mejoría de 10, 5 y 4 puntos al mes, 3 y 6 meses, respectivamente, mientras que el grupo que recibió braquiterapia presentó un empeoramiento de 5 puntos al mes y una mejoría de 8 puntos a los 3 y 6 meses, respectivamente.

Los resultados que se desprenden de estos dos ensayos bien diseñados confirman que la inserción de un stent proporciona una rápida paliación de la disfagia en comparación con la braquiterapia. Sin embargo, esta diferencia disminuye gradualmente con el tiempo, por lo que en pacientes con supervivencia prolongada, este último tratamiento ofrece una mejor calidad de vida. También, la menor incidencia de grandes complicaciones corrobora el papel de la braquiterapia de alta tasa de dosis como una alternativa adecuada a la inserción de stents en el tratamiento paliativo de pacientes con cánceres avanzados de esófago y de la unión esófago-gástrica.

#### **5.4 La braquiterapia como tratamiento definitivo del cáncer de esófago**

El tratamiento estándar de los tumores de esófago de estadio inicial es la resección quirúrgica. Sin embargo, la braquiterapia como modalidad de tratamiento definitivo se utiliza en tumores localizados y de bajo estadio que no son operables y en pacientes que rechazan la cirugía o que tienen una avanzada edad o una mala condición clínica que contraindica la cirugía.

Una gran controversia es si el uso de la braquiterapia mejora el control local y la supervivencia en pacientes con cáncer superficial de esófago.

Una primera cuestión, de máxima importancia, es que la probabilidad de supervivencia de los pacientes con cáncer superficial de esófago está fuertemente relacionada con la profundidad de la invasión tumoral (82). Así, para los tumores de mucosa, la tasa de supervivencia a 5 años en la mayoría de instituciones japonesas (las de mayores casuísticas del mundo) es aproximadamente del 90%, oscilando entre el 64% y el 100%. Para los tumores de submucosa, la tasa de supervivencia a 5 años es de aproximadamente el 50% (entre el 48% y el 60%). Esta diferencia en el pronóstico es atribuible a que los tumores submucosos presentan metástasis a nivel de los ganglios linfáticos. Se ha observado que los porcentajes de metástasis ganglionares en pacientes con resección de tumores esofágicos submucosos es del 36-50%, mientras que en los pacientes con tumores de mucosa es del 0-10% (82, 83). De esta manera, en el caso de pacientes con cáncer superficial esofágico que invade la capa submucosa, se hace necesario aplicar radioterapia externa a los ganglios linfáticos regionales.

En los cánceres superficiales de esófago de estadios Tis y T1, la braquiterapia obtiene buenos resultados y con buena tolerancia, por lo que se ha postulado que aquellos tumores de estadio inicial situados en la mucosa podrían ser tratados sólo con braquiterapia de alta tasa de dosis o con una modalidad combinada de tratamiento en el que la braquiterapia actuaría como refuerzo (33).

En una pequeña serie de casos incluida en esta revisión observamos que la radioterapia externa, combinada o no con braquiterapia, proporciona unos

excelentes resultados en el cáncer superficial de esófago (52). Sin embargo, Nemoto et al. (51), en 52 con cáncer de mucosa y en 95 con tumores submucosos, la mayoría de estadio T1N0M0, llegaron a la conclusión de que la utilización de la braquiterapia no influye en la supervivencia ni en la tasa de control local del cáncer esofágico superficial.

Tampoco Okawa et al. (35) observaron diferencias significativas en la tasa de respuesta ni en la tasa de supervivencia entre el grupo al que se le administró RTE sola o al de RTE y braquiterapia. Sin embargo, en tumores relativamente pequeños (de longitud igual o menor de 5 cm) y estadios T1-T2, el grupo de braquiterapia combinada con RTE mostró mejores resultados de carácter significativo. Esto sugeriría que la braquiterapia endoluminal después de la RTE podría ser una indicación apropiada en tumores pequeños y superficiales de esófago. Sin embargo, es preciso remarcar que en ese estudio, el tratamiento no se realizó por separado para tumores de mucosa o submucosos, cuestión importante ya que la profundidad de la invasión es uno de los factores pronósticos más importantes.

Por último, Yorozu et al. (58), en tumores de esófago T2-3N01M0, obtuvieron una tasa global de supervivencia a 5 años únicamente del 28%. Aunque podría considerarse un pobre resultado, es comparable a otros estudios en los que se utilizó quimiorradioterapia. Así, el ensayo prospectivo RTOG8501, cuyo seguimiento a largo plazo fue de al menos 5 años, mostró una supervivencia del 26% para pacientes con cáncer de esófago avanzado (13). Por su parte, Hironaka et al. observaron una tasa de supervivencia a 5 años del 46% para una población similar a la de Yorozu et al., aunque con un seguimiento de 22 meses (84). El estudio de Yorozu et al. (58) mostró también un control local del 57%, mientras que por comparación, el estudio RTOG8501 obtuvo un 50% de recurrencias locales. Las conclusiones de los autores fueron que la quimioterapia seguida de braquiterapia consigue unos resultados efectivos a largo plazo para cánceres de esófago de estadios T2-3 N0-1 M0. La toxicidad tardía grave observada con 16-24 Gy haría recomendar una dosis de braquiterapia de 12 Gy o menor, después de quimiorradioterapia concurrente.

### 5.5 Seguridad de la técnica

Las principales complicaciones de la braquiterapia son la formación de estenosis esofágica, de fístulas y la hemorragia. Otras complicaciones menores son el dolor retroesternal leve y la esofagitis post-radiación (tabla 17).

La formación de fístulas se ha observado en el 0-10% de los pacientes. Aquellos tumores que infiltran los tejidos circundantes, más comúnmente el tracto respiratorio y ocasionalmente la aorta, mediastino o pleura, son los que con más probabilidad desarrollan fístulas. Aquellos pacientes con ulceraciones profundas del tumor o crecimiento macroscópico dentro de la luz traqueal no deberían ser tratados con braquiterapia. Las fístulas esófago-respiratorias pueden provocar graves complicaciones, como la neumonía por aspiración, por lo que su tratamiento debe ser inmediato, ya que es una complicación potencialmente mortal. En la mayoría de las ocasiones el tratamiento de elección es la colocación de un stent (85, 86).

La hemorragia después de la braquiterapia se ha descrito hasta en el 5% de los pacientes. Lo que no está claro es si la hemorragia es debida al tratamiento o a progreso de la enfermedad y se ha sugerido que la braquiterapia podría ser empleada para tratar el sangrado difuso que a menudo aparece en el cáncer de esófago (85).

Tabla 17. Efectos adversos observados en los estudios incluidos.

Estudio	Pacientes (n)	Dosis (Gy)	Complicaciones
Sur, 2002 (44)	120	8 Gy x 2	Estenosis, 10%; fístulas, 9%
	112	6 Gy x 3	Estenosis, 13%; fístulas, 12%
Homs, 2003 (47)	149	6-20 Gy (en 1-2 sesiones)	Complicaciones mayores, 12%, menores, 8%
Skowronek, 2004 (56)	91	7,5 Gy x 3	Fístula esófago-bronquial: 11 (12%) Empeoramiento temporal de deglución: 65 pacientes (71,4%)
Frobe, 2009 (46)	30	8 Gy x2 RTE†	Fístulas: 0% Estenosis: 0%
Pulkkinen, 2004 (54)	49	RTE: 40 Gy (12-72) (1,8-2 Gy/día/5 días semana)+ Braquiterapia: 2,5 Gy x 4.	RTE: 2 neumonitis; 1 neumonía. Braquiterapia: 2 esofagitis; 1 perforación esofágica; 1 neumonía
Sharma, 2002 (55)	38	BRQ: 6Gy x 2	Estenosis, 15%, ulceración, 10%, fístulas, 5%*.
	20	BRQ: 6Gy x 2+ RTE: 20 Gy/5 fracciones o 30 Gy/10 frac.	
Sur, 2004 (43)	30	BRQ: 8 Gy x 2	Estenosis, 7 (23%); fístula, 3 (10%).
	30	BRQ: 8 Gy x 2 RTE: 3 Gy x 10	Estenosis, 4 (13%); fístula, 1 (3%).
Ishikawa, 2006 (49)	32	RTE: 64-66 Gy	ND
	36	RTE + BRQ BRQ-BT: 19 BRQ-AT: 17 Dosis total: 65-70 Gy	Úlceras esofágicas: 5 pacientes con RE + BRQ (4 con BRQ-BT y 1 con BRQ-AT) Fístula esofagobronquial: 2 pacientes (1 con BRQ-BT y 1 con BRQ-AT)
Ishikawa, 2010 (48)	23	RTE: 64 Gy (60-72)	ND
	36	RTE + BRQ BRQ-BT: 19 BRQ-AT: 17 Dosis total: 69 Gy (59-73)	RTE: 4 casos toxicidad tardía grado 2 y dos de grado 3. RTE + BRQ: 7 casos grado 2 y 2 grado 3.
Vuong, 2005 (57)	70	RTE: 2 Gy x 25 + Quimioterapia + BRQ: 4 Gy x 5	Fístula: 1 (1,4%) Toxicidad hematológica grado 3: 11 (15,7%) Esofagitis grado 2: 85%.
López Carrizosa, 2007 (50)	26	RT3DC (44 Gy)+ BRQ (21 Gy)	No toxicidad aguda grado 3-4 (RTOG) No toxicidad tardía ≥ grado 2
Brunner, 2008 (45)	50	RTE: PTV1, 14,4 Gy; PTV2, 50,4 Gy + Quimioterapia + BRQ: 6 Gy x 2	Hematotoxicidad: 5 pac. Toxicidad esofágica tardía: grado 3: 9/50 pac. (18%); grado 4: 2/50 pac. (4%) Fístula esófago-bronquial: 6/50 pac. (12%) Estenosis: 18 (36%).
	Stent: 108	--	Complicaciones en 33% (25%, graves)
Homs, 2004a, 2004b (41, 42)	BRQ: 101	12 Gy x 1	Complicaciones en 21% (13%, graves)
Bergquist, 2005 (40)	Stent: 28	--	Fístula traqueo-bronquial: 2 Sangrado esofágico: 1
	BRQ: 24	7 Gy x 3	Perforación esofágica: 2 Fístula traqueo-bronquial: 1

Fuente: elaboración propia; ND: no disponible; Gy: gray; RTE: radioterapia externa; BRQ: braquiterapia.  
†8 pacientes recibieron también RTE (30 Gy).

La esofagitis post-irradiación se asocia a menudo con dolor retroesternal y es una complicación temprana de carácter leve que ocurre en alrededor del 10% de los pacientes. Es más común cuando se combina RTE con braquiterapia y cuando se utilizan dosis altas. Se aconseja utilizar sucralfato oral de forma profiláctica

durante un periodo de cuatro semanas para minimizar los síntomas de la esofagitis post-irradiación.

Se ha demostrado que añadir quimioterapia a la braquiterapia o a la RTE incrementa la toxicidad en pacientes con mal estado general, bajo índice de masa corporal e importantes comorbilidades, favoreciendo la formación de úlceras esofágicas y de fístulas que pueden hacer que la disfagia empeore (69, 70).

Una ventaja de la braquiterapia es la reducción en la aparición de toxicidad cardiopulmonar, habiéndose demostrado muchos menos casos de derrames pericárdicos y de neumonitis que en pacientes que han recibido radioterapia externa torácica (87, 88). Una explicación podría ser que las dosis de radiación que recibe el pulmón con la braquiterapia es mucho menor que con la radioterapia externa.

Por último, aunque se cree, generalmente, que la braquiterapia de alta tasa de dosis podría tener mayor riesgo de efectos secundarios que la braquiterapia de baja tasa de dosis, Ishikawa et al (48) observaron úlceras esofágicas en el 24% de los pacientes tratados con BRQ-BT y únicamente en el 5% de los tratados con BRQ-AT. Este resultado podría ser debido a la utilización con la BRQ-BT de un aplicador de 10 mm de diámetro exterior.



## 6 CONCLUSIONES

- La evidencia científica disponible acerca de la efectividad y seguridad de la braquiterapia endoluminal en el cáncer de esófago se basa principalmente en estudios de carácter observacional y en los resultados de escasos ensayos clínicos aleatorizados, realizados todos ellos en pacientes y centros seleccionados.
- En líneas generales es difícil realizar comparaciones de resultados, ya que la técnica evaluada puede utilizarse con diferentes objetivos clínicos y en muchos casos se utiliza una combinación de técnicas terapéuticas. Todo ello, unido a las limitaciones metodológicas observadas en algunos estudios, no permite realizar conclusiones sólidas y rigurosas sobre la efectividad y seguridad de la técnica.
- La braquiterapia en el cáncer de esófago puede utilizarse con carácter paliativo o con carácter definitivo. El tratamiento paliativo podría considerarse en aquellos pacientes con adenocarcinomas o cánceres de células escamosas de esófago torácico en los que la enfermedad está en un estado avanzado, con lesiones irresecables o con metástasis a distancia. Su objetivo sería paliar la disfagia y garantizar la capacidad de alimentarse.
- La braquiterapia de alta tasa de dosis, utilizada como monoterapia, parece ser un método rápido y efectivo en el tratamiento paliativo de la disfagia del cáncer de esófago avanzado y una alternativa adecuada a la inserción de stents. Sin embargo, en aquellos pacientes considerados malos candidatos para la braquiterapia, la colocación de un stent podría ser una alternativa efectiva y segura.
- Dosis entre 12-15 Gy son las que proporcionan mejores resultados en términos de alivio de la disfagia, con la mínima morbilidad. También se ha observado que el fraccionamiento de dosis produce mejores resultados que una única dosis y de igual manera, administrar dosis fraccionadas en días alternos que semanalmente. No está claramente determinado el momento idóneo de aplicar la braquiterapia, si antes o después de la radioterapia externa y/o quimioterapia.
- Aunque un ensayo clínico ha demostrado que el tratamiento combinado de braquiterapia y radioterapia externa es superior a la radioterapia externa sola, no existe una respuesta definitiva sobre si, en el cáncer de esófago avanzado, añadir radioterapia externa a la braquiterapia mejora los resultados a largo plazo.
- A pesar que el tratamiento estándar de los tumores de esófago de estadio inicial es la resección quirúrgica, la braquiterapia podría utilizarse en tumores localizados y de bajo estadio cuando éstos no sean susceptibles de cirugía, o cuando los pacientes la rechacen, tengan una avanzada edad o una condición clínica que la contraindique.
- En estos casos, y cuando la afectación es exclusiva de la mucosa, la braquiterapia de alta tasa de dosis obtiene buenos resultados y con

buena tolerancia, por lo que se ha postulado su utilización de forma aislada o como refuerzo dentro de una modalidad combinada de tratamiento. En el caso de pacientes con cáncer esofágico con invasión de la capa submucosa, sería aconsejable aplicar radioterapia externa a los ganglios linfáticos regionales.

- Los principales efectos adversos de la técnica son el desarrollo de estenosis esofágica, de fístulas y la hemorragia. Otras complicaciones menores son el dolor retroesternal leve y la esofagitis post-radiación. Estos efectos están muy relacionados con la dosis de radiación administrada y añadir quimioterapia a la braquiterapia o a la radioterapia externa parece incrementar la toxicidad.

## 7 RECOMENDACIONES

- La braquiterapia endoluminal parece una opción razonable como tratamiento de carácter paliativo de la disfagia asociada al cáncer de esófago avanzado. También podría considerarse, sola o en combinación con radioterapia externa, en casos de cáncer superficial de mucosa esofágica no susceptibles de cirugía.
- Es imprescindible que en todos los casos se realice una adecuada selección de los pacientes. Se consideran contraindicaciones de la técnica, la presencia de fístula esofágica, una localización del tumor en el esófago cervical y la existencia de una importante estenosis tumoral.
- La implementación de la braquiterapia endoluminal requiere la creación de un equipo multidisciplinar experimentado, el diseño de un correcto protocolo de trabajo y una estricta adherencia al mismo por parte de todo el equipo. Se requiere también un control de calidad de cada etapa del procedimiento.
- Dada la previsible baja frecuencia de utilización de esta técnica, sería recomendable una centralización de la misma en el menor número de centros posible. De esta manera, se minimizaría la curva de aprendizaje y se aseguraría la destreza técnica de los profesionales.
- Son necesarios estudios de calidad y de suficiente robustez estadística que aporten datos definitivos sobre la eficacia, seguridad y eficiencia de esta técnica y permitan la realización de conclusiones firmes.



## 8 BIBLIOGRAFÍA

- (1) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal cancer. National Comprehensive Cancer Network.; 2010 [citado 11 feb 2010]. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/esophageal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/esophageal.pdf).
- (2) Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004
- (3) Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007 Mar;18(3):581-92.
- (4) López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Lope V et al. [State of cancer in Spain: incidence]. *An Sist Sanit Navar.* 2004 May-Aug;27(2):165-73.
- (5) El cáncer en España. Informe SEOM. [citado 2 junb 2010]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom>.
- (6) Guedea F, Hoskin P, Mazon JJ, Ventura M, Londres B, Bilbao P, et al. Brachytherapy in the United Kingdom and Spain: a subset analysis of a European pattern of care survey. *Clin Transl Oncol.* 2009 Aug;11(8):534-8.
- (7) Layke JC, Lopez PP. Esophageal cancer: a review and update. *Am Fam Physician.* 2006 Jun 15;73(12):2187-94.
- (8) Esophagus. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual.* 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 91-8
- (9) Metzger R, Bollschweiler E, Vallbohmer D, Maish M, DeMeester TR, Holscher AH. High volume centers for esophagectomy: what is the number needed to achieve low postoperative mortality? *Dis Esophagus.* 2004;17(4):310-4.
- (10) Kelsen DP, Bains M, Burt M. Neoadjuvant chemotherapy and surgery of cancer of the esophagus. *Semin Surg Oncol.* 1990;6(5):268-73.
- (11) Hasegawa N, Niwa Y, Arisawa T, Hase S, Goto H, Hayakawa T. Preoperative staging of superficial esophageal carcinoma: comparison of an ultrasound probe and standard endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc.* 1996 Oct;44(4):388-93.
- (12) Tsutsui S, Moriguchi S, Morita M, Kuwano H, Matsuda H, Mori M, et al. Multivariate analysis of postoperative complications after esophageal resection. *Ann Thorac Surg.* 1992 Jun;53(6):1052-6.
- (13) Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Jr., Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-

term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA. 1999 May 5;281(17):1623-7.

(14) Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO, Jr., Haller DG, Dayal Y, Kirkwood J, et al. Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Sep 1;42(2):269-76.

(15) Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2006(1):CD002092.

(16) Enzinger PC, Ilson DH, Kelsen DP. Chemotherapy in esophageal cancer. Semin Oncol. 1999 Oct;26(5 Suppl 15):12-20.

(17) Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med. 1996 Aug 15;335(7):462-7.

(18) Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. J Clin Oncol. 2001 Jan 15;19(2):305-13.

(19) Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2002 May 18;359(9319):1727-33.

(20) Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Hansen HS, Launois B, Nygaard K, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2005(4):CD001799.

(21) Weigel TL, Frumiento C, Gaumintz E. Endoluminal palliation for dysphagia secondary to esophageal carcinoma. Surg Clin North Am. 2002 Aug;82(4):747-+.

(22) Brierley JD, Oza AM. Radiation and chemotherapy in the management of malignant esophageal strictures. Gastrointestinal endoscopy clinics of North America. 1998 Apr;8(2):451-63.

(23) Siersema PD. Treatment options for esophageal strictures. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008 Mar;5(3):142-52.

(24) Whickham L, Degrais P. Le radium son emploi dans le traitement du cancer, des angiomes, cheloïdes, tuberculoses locales, et d'autres affections. Paris: Libraire J. B. Ballières et fils; 1913.

(25) Nickers P, Kunkler I, Scalliet P. Modern brachytherapy: current state and future prospects. Eur J Cancer. 1997 Oct;33(11):1747-51.

- (26) The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. The European Society for Therapeutic Radiology and Oncology; 2010 [citado 11 feb 2010]. Disponible en: <http://www.estro-education.org/publications/Documents/GEC%20ESTRO%20Handbook%20of%20Brachytherapy.html>.
- (27) Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Braquiterapia para el tratamiento del cáncer ginecológico y de otras localizaciones (excluidas las prostáticas). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000.
- (28) Sreedharan A, Harris K, Crellin A, Forman D, Everett SM. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4).
- (29) Akagi Y, Hirokawa Y, Kashimoto K, Ota S, Kenjo M, Ito A, et al. Treatment outcome of definitive endoesophageal brachytherapy for epithelial or intramucosal esophageal cancer. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1999 Dec;59(14):884-7.
- (30) Calais G, Dorval E, Louisot P, Bourlier P, Klein V, Chapet S, et al. Radiotherapy with high dose rate brachytherapy boost and concomitant chemotherapy for Stages IIB and III esophageal carcinoma: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Jul 1;38(4):769-75.
- (31) Gaspar LE, Winter K, Kocha WI, Coia LR, Herskovic A, Graham M. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report. *Cancer*. 2000 Mar 1;88(5):988-95.
- (32) Kulhavy M, Sur RK, Levin VC, Donde B, Luhana F. Optimization of single-fraction high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer: A preliminary report. *Endocuriether Hypertherm Oncol*. 1995;11(4):235-9.
- (33) Maingon P, d'Hombres A, Truc G, Barillot I, Michiels C, Bedenne L, et al. High dose rate brachytherapy for superficial cancer of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jan 1;46(1):71-6.
- (34) Murakami M, Kuroda Y, Okamoto Y, Kono K, Yoden E, Kusumi F, et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy followed by definitive high-dose radiotherapy or surgery for operable thoracic esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Mar 15;40(5):1049-59.
- (35) Okawa T, Dokiya T, Nishio M, Hishikawa Y, Morita K. Multi-institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan. Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Oct 1;45(3):623-8.

- (36) Sur RK, Donde B, Levin CV, Pacella JA, Uijs RR, Luhana F, et al. Fractionated high dose rate intraluminal brachytherapy alone in palliation of advanced esophageal cancer: Preliminary report of a randomized prospective trial. *Endocuriether Hypertherm Oncol.* 1996;12(4):205-11.
- (37) Taal BG, Aleman BM, Koning CC, Boot H. High dose rate brachytherapy before external beam irradiation in inoperable oesophageal cancer. *Br J Cancer.* 1996 Nov;74(9):1452-7.
- (38) Taal BG, Aleman BM, Koning CC, Boot H. Modulation of toxicity following external beam irradiation preceded by high-dose rate brachytherapy in inoperable oesophageal cancer. *Eur J Cancer.* 1996 Sep;32A(10):1815-8.
- (39) Tan CC, Freeman JG, Holmes GK, Benghiat A. Laser therapy combined with brachytherapy for the palliation of malignant dysphagia. *Singapore Med J.* 1998 May;39(5):202-7.
- (40) Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, Nyman J, Ejnell H, Hammerlid E, et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus.* 2005;18(3):131-9.
- (41) Homs MY, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Steyerberg EW, Siersema PD. Quality of life after palliative treatment for oesophageal carcinoma -- a prospective comparison between stent placement and single dose brachytherapy. *Eur J Cancer.* 2004 Aug;40(12):1862-71.
- (42) Homs MYV, Steyerberg EW, Eijkenboom WMH, Tilanus HW, Stalpers LJA, Bartelsman J, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2004 Oct;364(9444):1497-504.
- (43) Sur R, Donde B, Falkson C, Ahmed SN, Levin V, Nag S, et al. Randomized prospective study comparing high-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDRILBT) alone with HDRILBT and external beam radiotherapy in the palliation of advanced esophageal cancer. *Brachytherapy.* 2004;3(4):191-5.
- (44) Sur RK, Levin CV, Donde B, Sharma V, Miszczyk L, Nag S. Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma--an International Atomic Energy Agency study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 May 1;53(1):127-33.
- (45) Brunner TB, Rupp A, Melzner W, Grabenbauer GG, Sauer R. Esophageal cancer. A prospective phase II study of concomitant-boost external-beam chemoradiation with a top-up endoluminal boost. *Strahlenther Onkol.* 2008 Jan;184(1):15-22.

- (46) Frobe A, Jones G, Jaksic B, Bokulic T, Budanec M, Iva M, et al. Intraluminal brachytherapy in the management of squamous carcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus*. 2009;22(6):513-8.
- (47) Homs MY, Eijkenboom WM, Coen VL, Haringsma J, van Blankenstein M, Kuipers EJ, et al. High dose rate brachytherapy for the palliation of malignant dysphagia. *Radiother Oncol*. 2003 Mar;66(3):327-32.
- (48) Ishikawa H, Nonaka T, Sakurai H, Tamaki Y, Kitamoto Y, Ebara T, et al. Usefulness of Intraluminal Brachytherapy Combined With External Beam Radiation Therapy for Submucosal Esophageal Cancer: Long-Term Follow-Up Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Feb;76(2):452-9.
- (49) Ishikawa H, Sakurai H, Tamaki Y, Nonaka T, Yamakawa M, Saito Y, et al. Radiation therapy alone for stage I (UICC T1N0M0) squamous cell carcinoma of the esophagus: indications for surgery or combined chemoradiotherapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Aug;21(8):1290-6.
- (50) Lopez Carrizosa MC, Samper Ots PM, Rodriguez Perez A, Sotoca A, Saez Garrido J, de Miguel MM. High dose rate brachytherapy (HDR-BT) in locally advanced oesophageal cancer. Clinic response and survival related to biological equivalent dose (BED). *Clin Transl Oncol*. 2007;9(6):385-91.
- (51) Nemoto K, Yamada S, Hareyama M, Nagakura H, Hirokawa Y. Radiation therapy for superficial esophageal cancer: a comparison of radiotherapy methods. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jul 1;50(3):639-44.
- (52) Nishimura Y, Okuno Y, Ono K, Mitsumori M, Nagata Y, Hiraoka M. External beam radiation therapy with or without high-dose-rate intraluminal brachytherapy for patients with superficial esophageal carcinoma. *Cancer*. 1999 Jul 15;86(2):220-8.
- (53) Nonoshita T, Sasaki T, Hirata H, Toh Y, Shioyama Y, Nakamura K, et al. High-dose-rate brachytherapy for previously irradiated patients with recurrent esophageal cancer. *Radiat Med*. 2007 Oct;25(8):373-7.
- (54) Pulkkinen J, Sipila J, Hujala K, Grenman R. Intraluminal radiotherapy in esophageal cancer. An update. *Otolaryngol Pol*. 2004;58(1):191-5.
- (55) Sharma V, Mahantshetty U, Dinshaw KA, Deshpande R, Sharma S. Palliation of advanced/recurrent esophageal carcinoma with high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Feb 1;52(2):310-5.
- (56) Skowronek J, Piotrowski T, Zwierzchowski G. Palliative treatment by high-dose-rate intraluminal brachytherapy in patients with advanced esophageal cancer. *Brachytherapy*. 2004;3(2):87-94.
- (57) Vuong T, Szego P, David M, Evans M, Parent J, Mayrand S, et al. The safety and usefulness of high-dose-rate endoluminal brachytherapy as a boost in

the treatment of patients with esophageal cancer with external beam radiation with or without chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Nov 1;63(3):758-64.

(58) Yorozu A, Toya K, Dokiya T. Long-term results of concurrent chemoradiotherapy followed by high dose rate brachytherapy for T2-3 N0-1 M0 esophageal carcinoma. *Esophagus.* 2006 Apr;3(1):1-5.

(59) Gaspar LE, Nag S, Herskovic A, Mantravadi R, Speiser B. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society, Philadelphia, PA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Apr 1;38(1):127-32.

(60) Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 May 18;359(9319):1727-33.

(61) Geh JI. The use of chemoradiotherapy in oesophageal cancer. *Eur J Cancer.* 2002;38(2):300-13.

(62) Malthaner RA, Collin S, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2006;3:CD001556.

(63) Sur RK, Donde B, Levin VC, Mannell A. Fractionated high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(2):447-53.

(64) Homs MY, Hansen BE, van Blankenstein M, Haringsma J, Kuipers EJ, Siersema PD. Prior radiation and/or chemotherapy has no effect on the outcome of metal stent placement for oesophagogastric carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(2):163-70.

(65) Kumar MU, Swamy K, Supe SS, Anantha N. Influence of intraluminal brachytherapy dose on complications in the treatment of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27(5):1069-72.

(66) Akagi Y, Hirokawa Y, Kagemoto M, Matsuura K, Ito A, Fujita K, et al. Optimum fractionation for high-dose-rate endoesophageal brachytherapy following external irradiation of early stage esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(3):525-30.

(67) Yorozu A, Dokiya T, Oki Y, Suzuki T. Curative radiotherapy with high-dose-rate brachytherapy boost for localized esophageal carcinoma: dose-effect relationship of brachytherapy with the balloon type applicator system. *Radiother Oncol.* 1999;51(2):133-9.

(68) Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8(11):1981-97.

- (69) Gaspar LE, Qian C, Kocha WI, Coia LR, Herskovic A, Graham M. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(3):593-9.
- (70) Sharma V, Agarwal J, Dinshaw K, Nehru RM, Mohandas M, Deshpande R, et al. Late esophageal toxicity using a combination of external beam radiation, intraluminal brachytherapy and 5-fluorouracil infusion in carcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus.* 2000;13(3):219-25.
- (71) Hishikawa y, Kurisu K, Taniguchi M, Kamikonya N, Miura T. High-dose-rate intraluminal brachytherapy for esophageal cancer: 10 Years experience in Hyogo College of Medicine. *Radiother Oncol.* 1991;21(2):107-14.
- (72) Homs MYV, Eijkenboom WMH, Siersema PD. Single-dose brachytherapy for the palliative treatment of esophageal cancer. *Endoscopy.* 2005;37(11):1143-8.
- (73) Bedenne L, Michel P, Bouche O, Triboulet JP, Conroy T, Pezet D, et al. Randomized Phase III trial in locally advanced esophagus cancer: Radio chemotherapy followed by surgery versus radio chemotherapy alone (FFCD9102) [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:130a.
- (74) Stahl M, Wilke H, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W. Randomized phase III trial in locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: Chemo radiation with and without surgery [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:250.
- (75) Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1992;326(24):1593-8.
- (76) Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1167-74.
- (77) al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol.* 1997;15(1):277-84.
- (78) Rizk N, Venkatraman E, Park B, Flores R, Bains MS, Rusch V. The prognostic importance of the number of involved lymph nodes in esophageal cancer: implications for revisions of the American Joint Committee on Cancer staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(6):1374-81.
- (79) Hennequin C, Favaudon V. Biological basis for chemo-radiotherapy interactions. *Eur J Cancer.* 2002;38(2):223-30.

- (80) Tannock IF. Treatment of cancer with radiation and drugs. *J Clin Oncol*. 1996;14(12):3156-74.
- (81) Schmidt-Ullrich RK. Molecular targets in radiation oncology. *Oncogene*. 2003 ;22(37):5730-3.
- (82) Holscher AH, Bollschweiler E, Schneider PM, Siewert JR. Prognosis of early esophageal cancer. Comparison between adeno- and squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1995;76(2):178-86.
- (83) Nishimaki T, Tanaka O, Suzuki T, Aizawa K, Watanabe H, Muto T. Tumor spread in superficial esophageal cancer: histopathologic basis for rational surgical treatment. *World J Surg*. 1993;17(6):766-71.
- (84) Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, Muto M, Nagashima F, Saito H, et al. Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T(2-3)N(any) M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(2):425-33.
- (85) Morgan RA, Ellul JP, Denton ER, Glynos M, Mason RC, Adam A. Malignant esophageal fistulas and perforations: management with plastic-covered metallic endoprotheses. *Radiology*. 1997;204(2):527-32.
- (86) Siersema PD, Schrauwen SL, van Blankenstein M, Steyerberg EW, van der Gaast A, Tilanus HW, et al. Self-expanding metal stents for complicated and recurrent esophagogastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 2001;54(5):579-86.
- (87) Liao Z, Cox JD, Komaki R. Radiochemotherapy of esophageal cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2(6):553-68.
- (88) Wei X, Liu HH, Tucker SL, Wang S, Mohan R, Cox JD, et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(3):707-14.

## ANEXOS

### Anexo 1. Estadificación del cáncer de esófago (8)

#### Clasificación clínica TNM

##### *Tumor primario (T)*

- TX: No puede evaluarse un tumor primario
- T0: No hay señales de tumor primario
- Tis: Carcinoma *in situ*
- T1: Tumor invade la lámina propia o la submucosa
- T2: Tumor invade la muscularis propia
- T3: Tumor invade la túnica adventicia
- T4: Tumor invade las estructuras adyacentes

##### *Ganglios linfáticos regionales (N)*

- NX: No pueden evaluarse ganglios linfáticos regionales
- N0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales
- N1: Metástasis a los ganglios linfáticos regionales

##### *Metástasis a distancia (M)*

- MX: No puede evaluarse metástasis a distancia
- M0: No hay metástasis a distancia
- M1: Metástasis a distancia

##### *Tumores del esófago torácico inferior:*

- M1a: Metástasis a los ganglios linfáticos celiacos
- M1b: Otras metástasis distantes

##### *Tumores del esófago torácico medio:*

- M1a: No se aplica
- M1b: Metástasis a los ganglios linfáticos no regionales u otras metástasis distantes

##### *Tumores del esófago torácico superior:*

- M1a: Metástasis a los ganglios linfáticos cervicales
- M1b: Otras metástasis a distancia

**Agrupación por estadios del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).**

***Estadio 0***

- Tis, N0, M0

***Estadio I***

- T1, N0, M0

***Estadio IIA***

- T2, N0, M0
- T3, N0, M0

***Estadio IIB***

- T1, N1, M0
- T2, N1, M0

***Estadio III***

- T3, N1, M0
- T4, cualquier N, M0

***Estadio IV***

- Cualquier T, cualquier N, M1

***Estadio IVA***

- Cualquier T, cualquier N, M1a

***Estadio IVB***

- Cualquier T, cualquier N, M1b

## Anexo 2. Estrategias de búsqueda bibliográfica

### BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

#### Cochrane library plus (35 ref )

- #1. (Aesophag\* or esophago or esophagus or esophageal or esofag\*):ta
- #2. (Cancer or tumor or tumour or neoplas\* or malignan\* or carcinom\*):ta
- #3. #1 and #2
- #4. ("Deglutition disorders" or "malignant dysphagia"):ta
- #5. #3 or #4
- #6. (Endolumin\* or brachytherap\* or braquiterapia):ta
- #7. #5 and #6

#### CRD databases (16 ref.)

- #1. (("Esophagus"[Mesh] OR aesophag\* OR esophago OR esophagus OR esophageal) AND ("Neoplasms"[Mesh] OR cancer OR tumor OR tumour OR neoplas\* OR malignan\* OR carcinom\*)) OR "Deglutition Disorders"[Mesh] OR "malignant dysphagia" OR "Esophageal Neoplasms"[Mesh]
- #2. "Brachytherapy"[Mesh] OR endolumin\* OR brachytherap\*
- #3. #1 AND #2

#### Tripdatabase (10 ref)

- #1. aesophag\* OR esophago OR esophagus OR esophageal OR oesophag\*
- #2. cancer OR tumor OR tumour OR neoplas\* OR malignan\* OR carcinom\*
- #3. #1 AND #2
- #4. malignant dysphagia
- #5. #3 OR #4
- #6. Brachytherap\* OR endolum\*
- #7. 5 AND #6

### BASES DE DATOS GENERALES:

#### MEDLINE (pubmed) 210 ref.

- #1. (("Esophagus"[Mesh] OR aesophag\* OR esophago OR esophagus OR esophageal) AND ("Neoplasms"[Mesh] OR cancer OR tumor OR tumour OR neoplas\* OR malignan\* OR carcinom\*)) OR "Deglutition Disorders"[Mesh] OR "malignant dysphagia" OR "Esophageal Neoplasms"[Mesh]
- #2. "Brachytherapy"[Mesh] OR (endolumin\* irradiat\*) OR brachytherap\*

#3. #1 AND #2 limits: All Adult: 19+ years, 1990-

Eliminados artículos de opinión, editoriales, cartas, etc.

**EMBASE (ovid) 252 ref.**

#1. exp neoplasm/ or tumor\*.mp. or tumour\*.mp. or cancer\*.mp. or neoplas\*.mp. or carcinom\*.mp. or malignan\*.mp.

#2. \*esophagus/ or aesophag\*.mp. or esophago.mp. or esophagus.mp. or esophageal.mp.

#3. #1 AND #2

#4. exp esophagus tumor/

#5. #3 OR #4

#6. exp brachytherapy/ OR brachytherap\* OR exp dysphagia/ OR endoluminal\*

#7. #5 AND #6 (yr="1990 -Current" and (adult <18 to 64 years> or aged <65+ years>))

Eliminados artículos de opinión, editoriales, cartas, etc.

**Web of science (Web of Knowledge) 196 ref.**

#1. (Topic=(aesophag\* OR esophago OR esophagus OR esophageal) OR Title=(aesophag\* OR esophago OR esophagus OR esophageal)) AND (Topic=(cancer OR tumor OR tumour OR neoplas\* OR malignan\* OR carcinom\*) OR Title=(cancer OR tumor OR tumour OR neoplas\* OR malignan\* OR carcinom\*))

#2. Topic=("Deglutition Disorders" OR "malignant dysphagia" OR "Esophageal Neoplasms") OR Title=("Deglutition Disorders" OR "malignant dysphagia" OR "Esophageal Neoplasms")

#3. #1 OR #2

#4. Topic=((endolumin\* AND irradiat\*) OR brachytherap\*) OR Title=((endolumin\* AND irradiat\*) OR brachytherap\*)

#5. #3 AND #4 (1990-)

Refined by: [excluding] Document Type=( MEETING ABSTRACT OR EDITORIAL MATERIAL OR NOTE OR PROCEEDINGS PAPER OR LETTER OR CORRECTION, ADDITION )

**BASES DE DATOS EN ESPAÑOL**

**Ime (CSIC) 1 ref.**

**#1.** braquiterap\* esofag\*

**#2.** endolumin\* esófago\*

**BASES DE DATOS DE ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO**

**ICTRP, Clinicaltrials.gov, current controlled trials:**

**#1.** Brachytherap\* AND oesophag\*

**#2.** brachytherap\* AND esophag\*

**#3.** endolum\* irradiat\* AND esophag\*

**#4.** endolum\* irradiat \* AND oesophag\*



## Anexo 3. Artículos excluidos

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
Nag S, Dally M, de la Torre M, Tatsuzaki H, Kizilbash N, Kurusun S, et al. Recommendations for implementation of high dose rate Ir-192 brachytherapy in developing countries by the Advisory Group of International Atomic Energy Agency. <i>Radiother Oncol.</i> 2002;64(3):297-308.	Recomendaciones efectuadas por grupo de consenso.
Homs MYV, Eijkenboom WMH, Siersema PD. Single-dose brachytherapy for the palliative treatment of esophageal cancer. <i>Endoscopy.</i> 2005;37(11):1143-8.	Revisión no sistemática de la literatura que no aporta datos primarios.
Steyerberg EW, Homs MY, Stokvis A, Essink-Bot ML, Siersema PD. Stent placement or brachytherapy for palliation of dysphagia from esophageal cancer: a prognostic model to guide treatment selection. <i>Gastrointest Endosc.</i> 2005;62(3):333-40.	Utiliza los mismos pacientes que el estudio de Homs et al. (2004), ya incluido.
Wenger U, Johnsson E, Bergquist H, Nyman J, Ejnell H, Lagergren J, et al. Health economic evaluation of stent or endoluminal brachytherapy as a palliative strategy in patients with incurable cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction: results of a randomized clinical trial. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2005;17(12):1369-77.	Evaluación económica.
Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Siersema PD. Predictors of outcome of single-dose brachytherapy for the palliation of dysphagia from esophageal cancer. <i>Brachytherapy.</i> 2006;5(1):41-8.	La única variable de resultado estudiada es la disfagia, no aportando datos sobre supervivencia, control local, etc.
Bergquist H, Johnsson A, Hammerlid E, Wenger U, Lundell L, Ruth M. Factors predicting survival in patients with advanced oesophageal cancer: a prospective multicentre evaluation. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2008;27(5):385-95.	Utiliza sólo variables de resultado de calidad de vida.
Siersema PD. Treatment options for esophageal strictures. <i>Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.</i> 2008;5(3):142-52.	Revisión no sistemática de la literatura que no aporta datos primarios.
Silveira EB, Artifon EL. Cost-Effectiveness of Palliation of Unresectable Esophageal Cancer. <i>Dig Dis Sci.</i> 2008;53(12):3103-11.	Evaluación económica
Shenfine J, McNamee P, Steen N, Bond J, Griffin SM. A randomized controlled clinical trial of palliative therapies for patients with inoperable esophageal cancer. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2009;104(7):1674-85.	No aporta datos primarios sobre braquiterapia.



## Anexo 4. Clasificación de la calidad de la evidencia científica

Calidad	Nivel	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad	Magnitud de la recomendación
Buena	I	Metanálisis de ensayos controlados y aleatorizados	No heterogeneidad, calidad de los estudios	Existe <b>adecuada</b> evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	II	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande	Evaluación del poder estadístico, multicéntrico, calidad del estudio	
Buena-Regular	III	Ensayo controlado, aleatorizado de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico, calidad del estudio	Existe <b>cierta</b> evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	IV	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo, multicéntrico, calidad del estudio	
Regular	V	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos, calidad del estudio	
	VI	Estudios de cohorte	Multicéntrico, apareamiento, calidad del estudio	
	VII	Estudios de casos y controles	Multicéntrico, calidad del estudio	
Mala	VIII	Series clínicas no controladas Estudios descriptivos Comités de expertos	Multicéntrico	
	IX	Anécdotas o casos únicos		

Fuente: Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. Med Clin (Barc). 1995;105:740-3.



## Anexo 5. Resumen descriptivo de los estudios incluidos

	Estudio y participantes	Resultados
<p><b>Referencia:</b> Nishimura et al (1999)</p> <p><b>Nivel de evidencia VIII</b></p>	<p><b>Conflictos de interés:</b> - Subvencionado en parte por el Ministry of Health and Welfare, Japan.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> Serie de casos de pacientes con cáncer superficial de esófago.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> agosto de 1985 a agosto de 1996.</p> <p><b>Pacientes:</b> 21, 18 hombres y 3 mujeres de 68,7 años de media de edad.</p> <p><b>Tumores:</b> Cáncer superficial de células escamosas de esófago torácico. Longitud entre 0,8 y 7 cm, siendo la media de 2,6 cm.</p> <p><b>Estadios:</b> T1N0m0</p> <p><b>Grupos:</b> - Radioterapia externa (RE) sola: 8 pacientes - Radioterapia externa + Braquiterapia (BRQ): 13 pacientes</p> <p><b>Causas de ser tratados sólo con radioterapia:</b> - Rehusar a cirugía (7 pacientes) - Edad superior a 80 años (5 pacientes) - Tumores no operables o contraindicación por mala condición clínica (5 pacientes). - Márgenes histológicamente positivos después de resección endoscópica de la mucosa (3 pacientes) - Doble carcinoma simultáneo (1 paciente)</p> <p><b>Procedimientos:</b></p> <p><b>RE sola:</b> - Fraccionamiento convencional (CF) en 5 pacientes (40-46 Gy/1,8 Gy o 2 Gy por dosis). Posteriormente, dosis de refuerzo de 10-20 Gy/2 Gy por dosis (dosis total entre 60-69 Gy, mediana de 66 Gy). El campo incluyó un margen mínimo de 3 cm por encima y debajo del tumor y con una anchura de 6-8 cm. - 3 pacientes fueron tratados con hiperfraccionamiento acelerado (AHF). Recibieron también dosis de refuerzo con AHF (2 Gy o 1,2 Gy), siendo la dosis total de 60-64 Gy (mediana de 64 Gy).</p> <p><b>RE + Braquiterapia:</b> - 12 pacientes recibieron 2 o 3 fracciones de 4 Gy de braquiterapia intersticial después de RE de 50-56 Gy/1,8-2 Gy por dosis. - 1 paciente recibió 2 fracciones de 5 Gy de braquiterapia intersticial después de 66 Gy con AHF. - El tiempo total de tratamiento, incluyendo la RE y la braquiterapia osciló entre 46 y 77 días (media, 55 días).</p>	<p><b>Seguimiento</b> Hasta febrero de 1999 habían fallecido 6 pacientes, tras 13-25 meses del tratamiento, de los que sólo 1 paciente del grupo de RE falleció por cáncer esofágico recurrente. Los restantes 5 pacientes (3 del grupo RE y 2 del de braquiterapia) fallecieron por enfermedades intercurrentes. La media de seguimiento de los otros 15 pacientes fue de 60 meses tras el tratamiento, con un mínimo de 29 meses. 8 pacientes fueron seguidos más de 60 meses.</p> <p><b>Resultados primarios</b> - Probabilidad de control local de la enfermedad: significativamente mayor en el grupo braquiterapia que en el grupo de RE sola (<math>P &lt; 0,05</math>) - Tasas de control local a los 3 años: 85% para BRQ y 45% para RE. - Los 21 tumores mostraron regresión completa al finalizar la radioterapia. - Recurrencia local: RE: 4/8 tumores; BRQ: en 2 de los 13 que recibieron braquiterapia mostraron recurrencia local. No se observó recurrencia ganglionar en ninguno de los 21 pacientes. - Supervivencia causa-específica a 3 años: RE: 67%; BRQ: 100% (<math>P &lt; 0,05</math>) - Supervivencia global a 3 años: RE: 50%; BRQ: 85% (<math>P &lt; 0,10</math>) - 3/8 pacientes del grupo de RE y 2/13 del grupo BRQ fallecieron por enfermedades intercurrentes.</p> <p>-</p> <p><b>Tiempo total de tratamiento (TTT):</b> importante en los cánceres de células escamosas de esófago. - Grupo RE: - TTT entre 27 y 54 días (mediana de 49 días). - TTT <math>\leq 7</math> semanas: 0/5 pacientes con recurrencia local - TTT <math>&gt; 7</math> semanas: 2/3 pacientes con recurrencia local - Grupo BRQ: - TTT entre 46 y 77 días (mediana de 52 días). - TTT <math>&gt; 8</math> semanas: 2/4 pacientes mostraron recurrencia - TTT <math>\leq 8</math> semanas: 0/9 mostraron recurrencia local.</p> <p><b>Resultados globales a 5 años: RE con o sin BRQ (21 pacientes)</b> - Tasa de control local a los 5 años: 71% - Tasa de supervivencia causa-específica a 5 años: 89% - Tasa de supervivencia global a 5 años: 71%</p> <p><b>Efectos adversos</b> BRQ: - Toxicidad aguda: Esofagitis aguda y odinofagia - Toxicidad tardía: 2 úlceras de esófago, y 1 estenosis</p> <p>Las úlceras esofágicas se observaron sólo en aquellos pacientes tratados con aplicadores de 10-15 mm de diámetro, pero en ninguno de los 7 pacientes tratados con aplicadores de 20mm. El diámetro del aplicador es importante para la dosis que recibe la mucosa esofágica. Las úlceras esofágicas se observaron al año y tres años después del tratamiento.</p> <p><b>Conclusiones</b> El refuerzo con HDR-BRQ después de RE es una modalidad eficaz en el tratamiento de pacientes con carcinoma superficial de esófago. Se obtuvieron un excelente control local y tasa de supervivencia sin morbilidad a largo plazo, con 2 o 3 fracciones de BRQ de 4 Gy tras 50-56 Gy de RE convencional.</p>

	Estudio y participantes	Resultados
<p><b>Referencia:</b> <b>Okawa et al (1999)</b> <b>Nivel de evidencia III</b></p>	<p><b>Conflictos de interés:</b> -No declarados.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> ECA multicéntrico: 22 hospitales de Japón.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> 1 de mayo de 1991 a 31 de mayo de 1995.</p> <p><b>Pacientes:</b> de 103 elegibles, 94 fueron aleatorizados.</p> <p><b>Estadios:</b> T1 en 20 pacientes, T2 en 25, T3 en 36, T4 en 10 y Tx in 3. N0 en 68 pacientes, N1 en 23 y Nx en 3.</p> <p><b>Seguimiento:</b> osciló entre 10 y 82 meses (mediana de 24 meses). La mediana de seguimiento entre los supervivientes fue de 48 meses, con 4 pacientes vivos a los 5 años.</p> <p><b>Grupos:</b> - Radioterapia externa (60 Gy) + RE (10Gy) (51 pacientes) - Radioterapia externa (60 Gy) + Braquiterapia (10Gy) (43 pacientes)</p> <p><b>Aleatorización:</b> los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: - radioterapia externa (RE) - RE + braquiterapia intraluminal</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> - Cáncer de células escamosas de esófago torácico, de carácter primario y entre 18-24 cm de la arcada dentaria. - No haber recibido tratamientos previos. - No metástasis. - Edad ≤ 80 años. - No complicaciones graves. - Longitud del tumor ≤ 10 cm. - No cáncer multicéntrico. - Pruebas normales de laboratorio. - Estado general (Performance Status) ≤ 3.</p> <p><b>Procedimientos:</b> Después de estratificar a los pacientes por el tamaño del tumor (≤ 5 cm y entre 5 y 10 cm) se realizó radioterapia externa (60 Gy/6 semanas, con una pauta de 2 Gy diarios, 5 días a la semana). Después de la irradiación con 60 Gy, los pacientes fueron aleatorizados para recibir nuevamente radioterapia externa (10 Gy en una pauta de 2 Gy diarios durante 5 días) o braquiterapia intraluminal (10 Gy en una pauta de 5 Gy durante dos días, con baja o alta tasa de dosis).</p>	<p><b>Resultado primario</b> <b>DATOS GLOBALES</b> - Respuesta tras irradiación externa de 60 Gy: completa (RC) en 28 pacientes, parcial (RP) en 59, sin cambios en 4 y desconocida en 3. Las características de la respuesta a la dosis de 60 Gy no difirió entre ambos grupos. - Seguimiento a 1 mes: RC en 49 pacientes, RP en 43, SC en 1, y desconocida en 1; tasa de respuesta (RR + RP) del 97,9% y tasa de RC del 52,1%. - Supervivencia global acumulada: del 32,9% a 2 años y del 20,3% a 5 años. - Supervivencia causa-específica del 40,7% a 2 años y del 31,8% a 5 años.</p> <p><b>DATOS POR GRUPOS</b> - Tasa de RC al final de radioterapia: 49% para RE sola y 55,8% para RTE + braquiterapia (p = 0.327). - Supervivencia causa-específica: 27% para RE sola y 38% para RTE + braquiterapia (p = 0.385). - Tumores ≤ 5 cm la supervivencia causa-específica fue del 74,6% a 2 años y del 64% a 5 años en grupo de RTE + braquiterapia y del 39,4% y 31,5% en el de RE sola (p = 0.025). - Estadios T1 y T2: mejor tasa libre de recurrencia y de supervivencia causa-específica en el grupo de RTE + braquiterapia (p = 0.088). - Tumores ≥ 5 cm o estadios T3-T4, no diferencias significativas (causa-específica: p = 0,290, libre de recurrencia:p = 0,743). - Cuando se utilizó braquiterapia, 28 centros utilizaron LDR y 15 HDR. No hubo diferencias en los resultados de respuesta de tumor, tasa de supervivencia y complicaciones.</p> <p><b>Efectos adversos</b> - Complicaciones tempranas: las que ocurrieron desde el comienzo del tratamiento hasta los 6 meses. Complicaciones tardías: las restantes. - El dolor, las náuseas/vómitos, pérdida de apetito y fatiga que aparecieron al comienzo fueron registrados como manifestaciones subjetivas. - Complicaciones tempranas de grado 3 o superior: 8 pacientes (incidencia del 5,9% para RE sola y del 11,6% para braquiterapia) (p=0,266). - Complicaciones tardías de grado 3 o superior: en 8,9% de pacientes con RE sola (úlceras, 2, neumonitis, 1) y en el 8,3% del grupo de braquiterapia (úlceras, 2, estenosis, 1) (p=0,625). - 2 pacientes necesitaron una intervención para solventar una estenosis esofágica, uno tratado con RE y otro con braquiterapia.</p> <p><b>Conclusiones</b> El análisis estadístico de todos los pacientes reclutados en nuestro estudio no reveló diferencias significativas en la principal respuesta al final del tratamiento, la tasa de supervivencia entre la irradiación externa sola y la braquiterapia intraluminal. Sin embargo, en tumores con invasión poco profunda, longitud igual o menor a 5 cm y estadios T1 o T2, la braquiterapia intraluminal mostró mejores resultados, habiendo sido propuesto este grupo de pacientes como idóneos para ser sometidos a braquiterapia.</p>

	Estudio y participantes	Resultados
<p><b>Referencia:</b> Gaspar et al (2000)</p> <p><b>Nivel de evidencia</b> VIII</p>	<p><b>Conflictos de interés:</b> - No declarados.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> Serie de casos.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> junio de 1992 a febrero de 1995.</p> <p><b>Pacientes:</b> 49, de 63,6 años de edad (40-76).</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cáncer de células escamosas o adenocarcinoma de esófago torácico.</li> <li>- Tumor limitado a esófago con o sin presencia de afectación de ganglios linfáticos (T1-T2, NX-N1, M0).</li> <li>- Longitud del tumor ≤ 10 cm.</li> <li>- Pruebas normales de laboratorio.</li> <li>- No historia previas de cáncer de otras localizaciones.</li> <li>- Estado general (Karnofsky de 60 o mayor).</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumores de esófago cervical</li> <li>- Extensión del tumor más allá de 1 cm de la unión gastro-esofágica</li> <li>- Evidencia clínica o radiológica de metástasis ganglionares al espacio supraclavicular u otras regiones más distantes.</li> <li>- Afectación del árbol traqueobronquial</li> </ul> <p><b>Grupos:</b> Todos los pacientes recibieron Radioterapia externa durante las semanas 1, 2, 3, 4 y 5. Después recibieron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Braquiterapia de alta dosis: 5 Gy durante las semanas 8, 9, y 10</li> <li>- Braquiterapia de baja dosis: 20 Gy durante la semana 8</li> </ul> <p>Todos los pacientes recibieron quimioterapia durante las semanas 1, 5, 8 y 11, con cisplatino y 5-fluorouracilo.</p> <p><b>Procedimientos:</b> <b>Radioterapia Externa</b> - Dosis total: 50 Gy/2 Gy diarios/5 semanas (25 fracciones).</p> <p><b>Quimioterapia</b> - 5-Fluorouracilo: 1000 mg/metro cuadrado/día, durante los primeros cuatro días de las semanas 1, 5, 8, y 11. - Cisplatino: 75 mg/metro cuadrado/día, 1 mg/min en el primer día de cada ciclo.</p> <p><b>Braquiterapia</b> - De alta dosis (49 pacientes): se utilizó Iridio 192: 15 Gy en 3 fracciones de 5 Gy durante las semanas 8, 9 y 10 (a 1 cm de profundidad). En diciembre de 1994, debido a efectos adversos, se redujo la dosis a 10 Gy en 2 fracciones de 5 Gy, separadas por una semana, en las semanas 8 y 9.  - De baja dosis (19 pacientes, al final no se evaluaron): 20 Gy durante la semana 8. En diciembre de 1994 se interrumpió, habiéndose realizado sólo 19 pacientes en 2,5 años.</p> <p><b>Seguimiento:</b> Se realizaron visitas a los 3 meses de terminar el tratamiento y después al menos cada 6 meses, con analítica completa, estudios baritados de esófago o CT toraco-abdominal. Se realizó endoscopia al 1-3 meses de completar el tratamiento. Se consideraron pacientes respondedores al tratamiento a aquellos sin evidencia del tumor en los estudios baritados de esófago, CT tóraco-abdominal o endoscopia. Seguimiento medio en los 49 pacientes: 10 meses.</p>	<p><b>Cumplimiento del protocolo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 47 pacientes (96%) completaron el tratamiento con radioterapia externa y 2 ciclos de quimioterapia.</li> <li>- 41 pacientes (84%) recibieron 1 o más fracciones de braquiterapia.</li> <li>- 34 pacientes (69%) recibieron todas las fracciones (28 pacientes, 15 Gy en 3 fracciones y 6 pacientes, 10 Gy en 2 fracciones).</li> <li>- 7 pacientes recibieron sólo dosis de braquiterapia.</li> <li>- 39 pacientes (80%) comenzaron el tercer ciclo de quimioterapia y 28 pacientes (57%) comenzaron el cuarto.</li> <li>- De los 49 pacientes iniciales, 24 (49%) finalizaron la radioterapia externa, braquiterapia y quimioterapia, según el protocolo.</li> </ul> <p><b>Supervivencia y lugares de recurrencia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El seguimiento medio de los 13 pacientes vivos en el momento del análisis fue de 29 meses.</li> <li>- Para los 49 pacientes elegibles, el seguimiento medio fue de 10 meses, observándose 36 muertes.</li> <li>- El porcentaje de supervivencia a 1 año fue del 49% (IC 95%, 34-63%). La estimación de los porcentajes de supervivencia a 2 y 3 años fue del 31% y 29%, respectivamente.</li> <li>- Respuesta completa: 36 pacientes (74%).</li> <li>- Persistencia de la enfermedad: 13 pacientes (26%).</li> </ul> <p>De 36 pacientes (74%) con respuesta inicial completa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en 14 (29%) no hubo recurrencias</li> <li>- en 14 (29%) apareció recurrencia locorregional</li> <li>- en 4 (8%) la recurrencia fue combinación de local y a distancia.</li> </ul> <p>En definitiva, el control local fue finalmente del 37%.</p> <p><b>Efectos adversos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicidad grave: (Grado 3 RTOG): 29 pacientes (59%), fundamentalmente hematológicas o del tracto digestivo.</li> <li>- Toxicidad muy grave (Grado 4 RTOG): 12 pacientes (24%), 8 hematológicas</li> <li>- Muerte: 5 pacientes (10%)</li> </ul> <p><b>Conclusiones</b></p> <p>La observación de un 12% de aparición de fistulas hace que los autores recomienden precaución en el uso de la braquiterapia intraluminal, particularmente cuando se utiliza conjuntamente con quimioterapia.</p>

	Estudio y participantes	Resultados																																				
<b>Referencia:</b>  <b>Maingon et al (2000)</b>  <b>Nivel de evidencia VIII</b>	<p><b>Conflictos de interés:</b> - No declarados.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> Serie de casos.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> octubre de 1991 a diciembre de 1996.</p> <p><b>Pacientes:</b> 25, de 63 años de media de edad (43-86).</p> <p><b>Tumores:</b> Cáncer superficial de células escamosas de esófago en el 92% de los casos, bien diferenciado en el 60%. 20 pacientes: cáncer de novo; 3 pacientes, recurrencia superficial local después de RE (60 Gy/30 dosis); 2 pacientes, recurrencia superficial local después de Quimio combinada.</p> <p><b>Estadios:</b> La profundidad del tumor y la afectación nodal fue realizada por ecoendoscopia en 23/25 pacientes. Tis: 11 pacientes; T1: 14 pacientes.</p> <p><b>Seguimiento:</b> Se realizaron endoscopias o estudios baritados de esófago a los 3 meses de completar el tratamiento.</p> <p>Seguimiento: 68 meses (24-96 meses); mediana: 72 meses. Se realizaron 102 aplicaciones.</p> <p><b>Grupos:</b> - Braquiterapia sola (BRQ): 13 pacientes - Radioterapia Externa RE) + BRQ: 8 pacientes - RE/Quimio + BRQ: 4 pacientes</p> <p><b>Procedimientos:</b></p> <p><b>Radioterapia Externa</b> - Dosis total: 50 Gy/2 Gy diarios/5 semanas.</p> <p><b>Quimioterapia</b> - Prescrita en 4 pacientes T1 y en 1 con afectación nodal. Consistió en 5-Fluorouracilo y Cisplatino.</p> <p><b>Braquiterapia</b> - Se utilizó Iridio 192. La primera aplicación durante la semana final de la RE y la segunda una semana después. - En el caso de la HDR-braquiterapia sola (13 pacientes), se administraron seis aplicaciones, una por semana. La dosis fue de 5 Gy (19 casos), 7 Gy (5 casos) y 8 Gy (1 caso). - El campo de tratamiento fue el de la longitud del tumor + 2 cm proximales y distales.</p>	<p><b>Resultados primarios</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Recurrencias</th> </tr> <tr> <th></th> <th>No</th> <th>Esófago</th> <th>Distancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BRQ</td> <td>8/13</td> <td>5/13</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>RE + BRQ</td> <td>3/8</td> <td>4/8</td> <td>1/8</td> </tr> <tr> <td>RE+Qui+BRQ</td> <td>2/4</td> <td>2/4</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>C. recur.</td> <td>4/5</td> <td>1/5</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>C. no recur.</td> <td>9/20</td> <td>10/20</td> <td>1/20</td> </tr> <tr> <td>Tis</td> <td>6/11</td> <td>5/11</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>7/14</td> <td>6/14</td> <td>1/14</td> </tr> </tbody> </table> <p>- 12 /25 pacientes (48%) sufrieron una recurrencia, 11/12 localizada en el esófago y 1/12 a distancia. - 4/5 (80%) pacientes tratados por una recurrencia, se controlaron con BRQ. - Con BRQ sola se controlaron 8/13 pacientes (61%), con RE+BRQ, 3/8 (37,5%) y con quimioterapia añadida, 2/4 (50%).</p> <p><b>Resultados a 3 meses</b> - Respuesta completa: 75%, (18/25) - Respuesta parcial: 21%, (5/25) - No respuesta: 4%, (1/25)).</p> <p>- Media de supervivencia libre de enfermedad: 16 meses (1-56). - Media de supervivencia global: 21 meses (5-56), 20 meses (Tis) y 21 meses (T1). - Supervivencia global: 76% a 1 años, 37% a 2 años y 21% a 3 años. - Supervivencia global a los 3 años: 24% para Tis, 20% para T1 (p =0,83). Supervivencia global a los 3 años para los pacientes tratados con BRQ sola: 43%.</p> <p><b>Efectos adversos</b> Solamente describen un caso de fistula esofágica y 4 de estenosis esofágica.</p> <p><b>Conclusiones</b> La braquiterapia de alta dosis permite el tratamiento de pacientes con cáncer superficial de esófago con buena tolerancia. Los tumores iniciales situados en la mucosa podrían ser tratados con HDR braquiterapia sólo o con una modalidad combinada de tratamiento en el que la HDR braquiterapia actuaría como refuerzo.</p>	Recurrencias					No	Esófago	Distancia	BRQ	8/13	5/13	-	RE + BRQ	3/8	4/8	1/8	RE+Qui+BRQ	2/4	2/4	-	C. recur.	4/5	1/5	-	C. no recur.	9/20	10/20	1/20	Tis	6/11	5/11	-	T1	7/14	6/14	1/14
	Recurrencias																																					
	No	Esófago	Distancia																																			
BRQ	8/13	5/13	-																																			
RE + BRQ	3/8	4/8	1/8																																			
RE+Qui+BRQ	2/4	2/4	-																																			
C. recur.	4/5	1/5	-																																			
C. no recur.	9/20	10/20	1/20																																			
Tis	6/11	5/11	-																																			
T1	7/14	6/14	1/14																																			

	Estudio y participantes	Resultados																																																																																																																							
<p><b>Referencia:</b> Nemoto et al (2001)</p> <p><b>Nivel de evidencia VIII</b></p>	<p><b>Conflictos de interés:</b> - No declarados</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> Serie de casos.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> marzo de 1987 a noviembre de 1998.</p> <p><b>Pacientes:</b> 147, 124 hombres y 23 mujeres de 68 años de media de edad.</p> <p><b>Tumores:</b> Cáncer superficial de células escamosas de esófago. 52 con cáncer de mucosa y 95 de cánceres de submucosa.</p> <p><b>Estadios:</b> T1N0m0: 139 casos; T1N1m0: 8 casos.</p> <p><b>Seguimiento:</b> Osciló entre 6 y 137 meses (media, 42 meses).</p> <p><b>Grupos:</b> - Radioterapia externa (RE) sola: 55 pacientes - Radioterapia intracavitaria de alta tasa sola (RICA): 23 pacientes - Radioterapia intracavitaria de alta tasa (RICA)+RE: 46 pacientes - Radioterapia intracavitaria de baja tasa (RICB)+RE: 23 pac.</p> <p><b>Causas de ser tratados sólo con radioterapia:</b> - Complicaciones: 81 pacientes - Edad elevada: 27 pacientes - Rehuser la cirugía: 33 pacientes - Desconocido: 6 pacientes</p> <p><b>Procedimientos:</b></p> <p><b>Radioterapia Externa:</b> - Fraccionamiento convencional (FC) en 140 pacientes (1,8-2,0 Gy/día, 5 fracciones/semana). - Fraccionamiento acelerado (FA) en 7 pacientes (1,5-1,6 Gy/fracción, 10 fracciones/semana).</p> <p><b>Radioterapia intracavitaria:</b> - Alta dosis: Iridio192 - Baja dosis: Radio 226</p> <table border="1" data-bbox="295 1400 758 1624"> <thead> <tr> <th colspan="5">Dosis recibida (Gy)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>RE</th> <th>RE + RICA</th> <th>RE + RIBC</th> <th>RICA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nº Pacientes</td> <td>55</td> <td>46</td> <td>23</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Dosis RE</td> <td>65</td> <td>56</td> <td>55</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Dosis ICRT</td> <td>-</td> <td>11</td> <td>9</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Dosis total</td> <td>65</td> <td>67</td> <td>64</td> <td>34</td> </tr> </tbody> </table> <p>RE: Radioterapia externa; RICA: Radioterapia intracavitaria de alta tasa; RIBC: Radioterapia intracavitaria de baja tasa</p>	Dosis recibida (Gy)						RE	RE + RICA	RE + RIBC	RICA	Nº Pacientes	55	46	23	23	Dosis RE	65	56	55	-	Dosis ICRT	-	11	9	34	Dosis total	65	67	64	34	<p><b>Supervivencia global y causa-específica:</b></p> <table border="1" data-bbox="782 358 1372 504"> <thead> <tr> <th colspan="4">Supervivencia global/Causa específica</th> </tr> <tr> <th></th> <th>1 año</th> <th>2 años</th> <th>5 años</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cáncer mucosa</td> <td>96%/100%</td> <td>85%/97%</td> <td>62%/81%</td> </tr> <tr> <td>Cáncer submucosa</td> <td>88%/95%</td> <td>72%/85%</td> <td>42%/64%</td> </tr> </tbody> </table> <p>En el cáncer de mucosa, la supervivencia causa-específica en los pacientes tratados con RE+RIBC fue peor que en los otros grupos, aunque sin diferencia significativa. No hubo diferencias entre grupos en el cáncer submucoso.</p> <p><b>Tasas de control local:</b></p> <p>En el cáncer de mucosa, las tasas fueron peores en los grupos RE+RICA y RE+RIBC, aunque no significativas. En el cáncer de submucosa no hubo diferencias entre grupos.</p> <p><b>Recurrencia local y metástasis</b></p> <p>La recurrencia local se observó tanto en los cánceres mucosos como submucosos, mientras que las metástasis, sólo en el submucoso, siendo el lugar más frecuente, los ganglios linfáticos.</p> <table border="1" data-bbox="782 873 1372 974"> <thead> <tr> <th></th> <th>C. Mucoso (n:52)</th> <th>C. submucoso (n:95)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R. local</td> <td>6 (12%)</td> <td>22 (23%)</td> <td>P=0,052</td> </tr> <tr> <td>Metástasis</td> <td>0 (0%)</td> <td>15 (16%)</td> <td>P=0,012</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Efectos adversos</b></p> <table border="1" data-bbox="782 1030 1372 1299"> <thead> <tr> <th></th> <th>RE</th> <th>RE + RICA</th> <th>RE + RIBC</th> <th>RICA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nº Pac.</td> <td>55</td> <td>46</td> <td>23</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Úlceras esofágicas</td> <td>0</td> <td>4 (9%)</td> <td>3 (13%)</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Úlceras bronquiales</td> <td>1 (2%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Neumonitis</td> <td>2 (4%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pericarditis</td> <td>1 (2%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Estenosis esófago</td> <td>1 (2%)</td> <td>0</td> <td>1 (4%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>5 (9%)</td> <td>4 (9%)</td> <td>4 (17%)</td> <td>1 (4%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Mortalidad</b></p> <table border="1" data-bbox="782 1355 1372 1534"> <thead> <tr> <th></th> <th>C. Mucoso</th> <th>C. submucoso</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cáncer esófago</td> <td>3 (19%)</td> <td>22 (41%)</td> </tr> <tr> <td>Enf. intercurrente</td> <td>6 (38%)</td> <td>15 (28%)</td> </tr> <tr> <td>Otros cánceres</td> <td>6 (38%)</td> <td>15 (28%)</td> </tr> <tr> <td>Complicaciones</td> <td>0</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Desconocido</td> <td>1 (6%)</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>16 (100%)</td> <td>54 (100%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Conclusiones</b> La utilización de la radioterapia intracavitaria no influye en la supervivencia ni en la tasa de control local del cáncer esofágico superficial.</p>	Supervivencia global/Causa específica					1 año	2 años	5 años	Cáncer mucosa	96%/100%	85%/97%	62%/81%	Cáncer submucosa	88%/95%	72%/85%	42%/64%		C. Mucoso (n:52)	C. submucoso (n:95)	p	R. local	6 (12%)	22 (23%)	P=0,052	Metástasis	0 (0%)	15 (16%)	P=0,012		RE	RE + RICA	RE + RIBC	RICA	Nº Pac.	55	46	23	23	Úlceras esofágicas	0	4 (9%)	3 (13%)	1 (4%)	Úlceras bronquiales	1 (2%)	0	0	0	Neumonitis	2 (4%)	0	0	0	Pericarditis	1 (2%)	0	0	0	Estenosis esófago	1 (2%)	0	1 (4%)	0	Total	5 (9%)	4 (9%)	4 (17%)	1 (4%)		C. Mucoso	C. submucoso	Cáncer esófago	3 (19%)	22 (41%)	Enf. intercurrente	6 (38%)	15 (28%)	Otros cánceres	6 (38%)	15 (28%)	Complicaciones	0	1 (2%)	Desconocido	1 (6%)	1 (2%)	Total	16 (100%)	54 (100%)
	Dosis recibida (Gy)																																																																																																																								
	RE	RE + RICA	RE + RIBC	RICA																																																																																																																					
Nº Pacientes	55	46	23	23																																																																																																																					
Dosis RE	65	56	55	-																																																																																																																					
Dosis ICRT	-	11	9	34																																																																																																																					
Dosis total	65	67	64	34																																																																																																																					
Supervivencia global/Causa específica																																																																																																																									
	1 año	2 años	5 años																																																																																																																						
Cáncer mucosa	96%/100%	85%/97%	62%/81%																																																																																																																						
Cáncer submucosa	88%/95%	72%/85%	42%/64%																																																																																																																						
	C. Mucoso (n:52)	C. submucoso (n:95)	p																																																																																																																						
R. local	6 (12%)	22 (23%)	P=0,052																																																																																																																						
Metástasis	0 (0%)	15 (16%)	P=0,012																																																																																																																						
	RE	RE + RICA	RE + RIBC	RICA																																																																																																																					
Nº Pac.	55	46	23	23																																																																																																																					
Úlceras esofágicas	0	4 (9%)	3 (13%)	1 (4%)																																																																																																																					
Úlceras bronquiales	1 (2%)	0	0	0																																																																																																																					
Neumonitis	2 (4%)	0	0	0																																																																																																																					
Pericarditis	1 (2%)	0	0	0																																																																																																																					
Estenosis esófago	1 (2%)	0	1 (4%)	0																																																																																																																					
Total	5 (9%)	4 (9%)	4 (17%)	1 (4%)																																																																																																																					
	C. Mucoso	C. submucoso																																																																																																																							
Cáncer esófago	3 (19%)	22 (41%)																																																																																																																							
Enf. intercurrente	6 (38%)	15 (28%)																																																																																																																							
Otros cánceres	6 (38%)	15 (28%)																																																																																																																							
Complicaciones	0	1 (2%)																																																																																																																							
Desconocido	1 (6%)	1 (2%)																																																																																																																							
Total	16 (100%)	54 (100%)																																																																																																																							

	Estudio y participantes	Resultados																
<p><b>Referencia:</b></p> <p><b>Sharma et al (2002)</b></p> <p><b>Nivel de evidencia VIII</b></p>	<p><b>Conflictos de interés:</b> - No declarados.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> Estudio retrospectivo de serie de casos. Uso paliativo de la braquiterapia en pacientes sin tratamiento previo o post-tratamiento.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> noviembre de 1994 a mayo de 2000.</p> <p><b>Pacientes:</b> 58. Sexo: 37 hombres y 21 mujeres. Media de edad: 64 años (32-88). Longitud del tumor: &lt;5 cm, 14; 5-10 cm, 39; &gt;10 cm, 5. Localización: 1/3 superior, 10 (17%), 1/3 medio, 38 (66%), 1/3 inferior, 10 (17%). Histología: Carcinoma de células escamosas, 52 (90%), adenocarcinoma, 6 (10%).</p> <p>No tratados previamente: 37 - Edad avanzada y Karnofsky &lt;50%: 29 - Otro tumor: 4 - Metástasis a distancia: 4 Casos recurrentes post-tratamiento: 21 - Recurrencia post-radioterapia: 15 - Recurrencia post-cirugía: 5 - Recurrencia post-quimio: 1</p> <p><b>Criterios de inclusión (al menos uno):</b> - Longitud de la lesión &gt; 5 cm - Puntuación de Karnofsky &lt; 50%. - Enfermedad recurrente/metastásica.</p> <p><b>Procedimientos:</b></p> <p><b>Braquiterapia</b> - Se utilizó un aplicador Nucletron para aplicar radioterapia con fraccionamiento de alta dosis con Iridio 192. Dosis: 2 fracciones de 6 Gy recibidas en dos semanas.</p> <p>38 pacientes (65%) recibieron sólo braquiterapia. 20 pacientes (35%) recibieron braquiterapia + RTE.</p> <p>Los pacientes que recibieron radioterapia externa lo hicieron con dosis de 20 Gy/5 fracciones/1 semana o 30 Gy/10 fracciones/2 semanas.</p> <p><b>Seguimiento:</b> Mensual durante los 6 primeros meses, después cada 3 meses.</p>	<p><b>Control de síntomas:</b> Mejoría en la deglución: 22/58 pacientes (48%), 16/37 (43%) del grupo sin tratamiento previo y 6/21 (28,5%) del grupo post-tratamiento, durante un periodo medio de 7,8 y 6 meses, respectivamente. Sin cambios: 24/58 pacientes (41%). Grupo post-radioterapia: mejoría en 6/15 pacientes (40%) y sin cambios en 4/15 pacientes (26%).</p> <p><b>Efectos adversos</b> Tasa global de complicaciones, 30%: - estenosis en 9 pacientes (15%), ulceración en 6 pacientes (10%) y fistula traqueobronquial en 3 pacientes (5%).</p> <p>Tasa de complicaciones en grupo post-tratamiento: 8/21 pacientes (38%) y en grupo sin tratamiento previo, 10/37 pacientes (27%), <math>p=0,29</math>. Dentro del grupo post-tratamiento, las mayores complicaciones fueron en el grupo post-radioterapia (7/15 pacientes, 47%).</p> <table border="1" data-bbox="815 712 1485 913"> <thead> <tr> <th>Complicación</th> <th>Tasa global</th> <th>Grupo sin tto. previo</th> <th>Grupo post-tratamiento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Estenosis esofágica</td> <td>9/58 (15%)</td> <td>4/37 (11%)</td> <td>5/21 (24%) (grupo post-RTE, 4/15, 27%)</td> </tr> <tr> <td>Úlcera esofágica</td> <td>6/58 (10%)</td> <td>3/37 (8%)</td> <td>3/21 (14%) (grupo post-RTE, 3/15, 20%)</td> </tr> <tr> <td>Fístula traqueo-bronquial</td> <td>3/58 (5%)</td> <td>3/37 (8%)</td> <td>0/21 (0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Supervivencia:</b> Supervivencia media global: 7 meses (rango: 0-20 meses). No diferencias entre ambos grupos de tratamiento. Supervivencia media en pacientes con mejoría de la deglución (22 pacientes): 10 meses y en pacientes sin mejoría (12 pacientes), 4 meses (<math>p=0,009</math>).</p> <p><b>Conclusiones</b> La braquiterapia intraluminal es útil para su uso paliativo en cáncer de esófago avanzado, durante un periodo prolongado de tiempo. Las tasas globales de complicaciones están dentro de los límites aceptables, si bien son altas en el grupo de pacientes con recurrencia post-tratamiento.</p>	Complicación	Tasa global	Grupo sin tto. previo	Grupo post-tratamiento	Estenosis esofágica	9/58 (15%)	4/37 (11%)	5/21 (24%) (grupo post-RTE, 4/15, 27%)	Úlcera esofágica	6/58 (10%)	3/37 (8%)	3/21 (14%) (grupo post-RTE, 3/15, 20%)	Fístula traqueo-bronquial	3/58 (5%)	3/37 (8%)	0/21 (0%)
Complicación	Tasa global	Grupo sin tto. previo	Grupo post-tratamiento															
Estenosis esofágica	9/58 (15%)	4/37 (11%)	5/21 (24%) (grupo post-RTE, 4/15, 27%)															
Úlcera esofágica	6/58 (10%)	3/37 (8%)	3/21 (14%) (grupo post-RTE, 3/15, 20%)															
Fístula traqueo-bronquial	3/58 (5%)	3/37 (8%)	0/21 (0%)															

	Estudio y participantes	Resultados
<p><b>Referencia:</b></p> <p><b>Sur et al (2002)</b></p> <p><b>Nivel de evidencia III</b></p>	<p><b>Conflicto de intereses:</b> -No declarados.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> ECA prospectivo multicéntrico: hospitales de Suráfrica, Polonia e India.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> Septiembre 1996 a Septiembre 1999.</p> <p><b>Pacientes:</b> 232. Todos tenían afectación de la enfermedad más allá de la pared esofágica, considerados <b>inoperables</b>. Media de edad: 56,8 años. Hombres: 154, Mujeres: 78.</p> <p><b>Grupos:</b> - Grupo A: dosis de 16 Gy (120) - Grupo B: dosis de 18 Gy (112)</p> <p><b>Aleatorización:</b> con tablas de números aleatorios.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> - Cáncer de células escamosas en esófago torácico. - Longitud del tumor &gt; 5 cm. - Estado general (Karnofsky Performance score) &gt;50. - Edad entre 17-70 años. - No cáncer previo en los últimos 5 años.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> - Tumor de esófago cervical - Crecimiento del tumor a 1 cm de la unión gastro-esofágica. - Estado general (Karnofsky Performance score) &lt;50. - Fístula traqueo-esofágica - Afectación de grandes vasos - Alteración del estado mental.</p> <p><b>Procedimientos:</b> - Se utilizó un aplicador Microselectron HDR para aplicar radioterapia con fraccionamiento de alta dosis. <b>Dosis:</b> - Grupo A: 16 Gy en 2 fracciones de 8 Gy recibidas en días alternos (3 días). - Grupo B: 18 Gy en 3 fracciones de 6 Gy recibidas en días alternos (5 días).</p> <p><b>Tratamientos adyuvantes:</b> - Pacientes con enfermedad progresiva y obstrucción a los 3 meses del seguimiento o con dolor grave e incontrolado fueron tratados con radioterapia externa de 20 Gy en 5 fracciones durante 1 semana. - Pacientes con dolor óseo metastásico recibieron una dosis local única de 8 Gy. - Pacientes con metástasis cerebrales recibieron 20 Gy en 5 fracciones durante 1 semana.</p>	<p><b>Seguimiento:</b> Todos los pacientes fueron seguidos hasta la muerte. De los 232 elegibles, 222 completaron el tratamiento (118 en grupo A y 104 en grupo B) y 10 fallecieron antes de terminarlo.</p> <p><b>Supervivencia:</b> - Disfagia: mejoría en la mayoría de los pacientes, muchos de ellos durante periodos prolongados. - Supervivencia libre de disfagia: 214 días para el grupo total (Grupo A, 182 días; Grupo B, 238 días; <math>p &gt; 0,05</math>). No diferencias estadísticas significativas en la supervivencia libre de disfagia entre grupos (<math>p &gt; 0,05</math>). - Supervivencia media: todo el grupo, 237 días (Grupo A, 207 días; Grupo B, 273 días; <math>p &gt; 0,05</math>). En el análisis univariante, el peso (<math>p = 0,0083</math>), género (<math>p = 0,0038</math>), raza (<math>p = 0,0105</math>), puntuación de disfagia (<math>p = 0,0083</math>), el hospital (<math>p = 0,0029</math>) y el grado del tumor (<math>p = 0,0029</math>) tuvieron impacto sobre la supervivencia libre de disfagia. En el análisis multivariante, el género (<math>p = 0,0011</math>) y escala de Karnofsky (<math>p = 0,0060</math>) tuvieron impacto sobre la supervivencia libre de disfagia. Sólo la edad tuvo impacto en el análisis uni o multivariante.</p> <p><b>Efectos adversos</b> - 25 pacientes desarrollaron estenosis fibrosa después de la braquiterapia, sin diferencias entre grupos. - 28 pacientes tenían enfermedad persistente con obstrucción de la luz y disfagia, sin mejoría tras el tratamiento, requiriendo dilatación y radioterapia externa. De ellos, 23 desarrollaron fístulas Ninguna de las observaciones fue estadísticamente significativa. - 82 pacientes (35%) requirieron algún tratamiento adicional después de la braquiterapia (Grupo A, <math>n = 37</math>; Grupo B, <math>n = 45</math>; <math>p &gt; 0,05</math>). - 32 pacientes desarrollaron metástasis en diferentes lugares durante el seguimiento.</p> <p><b>Conclusiones</b> La braquiterapia intraluminal de alta dosis es un método paliativo efectivo en el cáncer esofágico avanzado. Los resultados de supervivencia global y libre de disfagia son mejores que con otras modalidades de tratamiento. La técnica es rápida y coste-efectiva. Los resultados de ambos protocolos de tratamiento fueron similares.</p>

	Estudio y participantes	Resultados
<p><b>Referencia:</b></p> <p><b>Homs et al (2003)</b></p> <p><b>Nivel de evidencia VIII</b></p>	<p><b>Conflicto de intereses:</b> -Financiado por el Health Care Insurance Council.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> Serie de casos retrospectiva.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> Enero 1990 a Diciembre 1999.</p> <p><b>Pacientes:</b> de 310 con cáncer inoperable se incluyeron 149.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexo: 83 hombres y 66 mujeres.</li> <li>- Media de edad: 74 ± 11 años.</li> <li>- Long. media tumor: 6,8 ± 3,3 cm.</li> <li>- Histología: Carcinoma de células escamosas, 83 (56%), adenocarcinoma, 63 (42%), otros, 3 (2%).</li> <li>- Localización: proximal, 18 (12%), media, 79 (53%), distal, 41 (28%), cardias, 11 (7%).</li> </ul> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes con cáncer <b>inoperable</b> de esófago o susceptible de RE curativa debido a pobre condición médica o metástasis.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Haber recibido braquiterapia de alta dosis en combinación con RE.</li> <li>- Recurrencia después de resección quirúrgica.</li> </ul> <p><b>Procedimiento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Braquiterapia: se utilizó una fuente de Iridio192 para aplicar una dosis media de 15 Gy (rango 6-20).</li> </ul> <p><b>Dosis de radiación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6-7,5 Gy: 5 (3%)</li> <li>- 10-12 Gy: 22 (14%)</li> <li>- 15 Gy: 115 (77%)</li> <li>- 16-20 Gy: 8 (6%)</li> </ul>	<p><b>Mejoría clínica y supervivencia</b></p> <p>A las 6 semanas: Mejoría de disfagia: puntuación media de 3 a 2 (n=104; P &lt;0,001). La disfagia mejoró en 53/104 pacientes (51%)</p> <p>Supervivencia media: 160 días. Tasa de supervivencia a 3, 6, y 12 meses de 72, 43 y 15%, respectivamente.</p> <p>Mortalidad relacionada con el procedimiento: 2%. El 81% de los pacientes fallecieron por progresión del tumor, el 7% por causas no relacionadas y el 10% por causas desconocidas. Una persona estaba viva a los 27 meses del tratamiento.</p> <p><b>Efectos adversos</b></p> <p>Complicaciones mayores en 18 pacientes (12%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sangrado: 7 pacientes</li> <li>- Fístula: 6 pacientes</li> <li>- Neumonía por aspiración: 1 paciente</li> <li>- Estridor: 1 paciente</li> <li>- Dolor grave: 3 pacientes</li> </ul> <p>Complicaciones menores en 12 pacientes (8%): dolor moderado</p> <p>Recurrencia de la disfagia en 55 pacientes (37%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Por recurrencia del tumor: 40</li> <li>- Efectos tardíos de la radiación: 6</li> <li>- Estenosis: 5</li> <li>- Obstrucción por bolo alimenticio: 4</li> </ul> <p><b>Conclusiones</b></p> <p>Los resultados sugieren que la braquiterapia de alta dosis sola es segura aunque no muy efectiva para la paliación de la disfagia maligna. La incidencia de complicaciones graves es baja, si bien la disfagia recurrente y persistente es mayor de la deseada.</p>

	Estudio y participantes	Resultados
<p><b>Referencia:</b></p> <p><b>Homs et al (2004a)</b></p> <p><b>Nivel de evidencia III</b></p>	<p><b>Conflicto de intereses:</b> -No existencia de conflictos de interés.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> ECA multicéntrico: 3 universidades y 6 hospitales de Holanda.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> Diciembre 1999 a Julio 2002.</p> <p><b>Pacientes:</b> de 253 elegibles, 44 rehusaron participar. Se aleatorizaron 209 pacientes.</p> <p><b>Grupos:</b> - stent autoexpandible (108) - dosis única de braquiterapia (101)</p> <p><b>Aleatorización:</b> los pacientes fueron estratificados según la ubicación del tumor (tumores del esófago o de la unión gastroesofágica) y de administración previa de quimioterapia.</p> <p><b>Grupo braquiterapia</b> - Sexo: 76 hombres y 25 mujeres. - Media de edad: 69 ± 13. - Localización: esófago, 85%; unión gastroesofágica, 15%. - Histología: Carcinoma escamoso: 29%, adenocarcinoma: 68%.</p> <p><b>Grupo stent</b> - Sexo: 86 hombres y 22 mujeres. - Media de edad: 69 ± 11. - Localización: esófago, 86%; unión gastroesofágica, 14%. - Histología: Carcinoma escamoso: 27%, adenocarcinoma: 69%.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> - Cáncer inoperable de esófago o unión gastroesofágica. - Presencia de metástasis - Disfagia 2-4</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> - Longitud del tumor mayor de 12 cm. - Crecimiento del tumor 3 cm por encima del esfínter esofágico superior - Ulceración profunda o fístula traqueo-esofágica - Afectación de la luz traqueal - Presencia de marcapasos - Radioterapia previa o colocación previa de stent</p> <p><b>Procedimientos:</b> - Stent: por endoscopia bajo sedación y orientación fluoroscópica, utilizando stents Ultraflex parcialmente cubiertos. - Braquiterapia: se utilizó un aplicador Nucletron y una fuente de Iridio192 para aplicar una dosis única de 12 Gy.</p>	<p><b>Resultado primario</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejoría de la disfagia, mediante el sistema de clasificación de O'Rourke antes y después de las intervenciones.</li> <li>- Evaluaciones: a los 14 días, un mes, tres, seis, nueve y 12 meses.</li> <li>- 14 días: La mejoría en la disfagia fue mayor en el grupo Stent con diferencia estadísticamente significativa.</li> <li>- 30 días: 64/88 pacientes (73%) del grupo de braquiterapia y 70/92 (76%) del grupo de Stent lograron al menos una mejoría de 1 punto (no diferencias significativas entre grupos).</li> <li>- 6 y 12 meses: mejores puntuaciones de disfagia en el grupo de braquiterapia, aunque las diferencias disminuyeron gradualmente después de los 12 meses.</li> <li>- La mediana de supervivencia sin disfagia en el grupo de braquiterapia fue 115 días en comparación con 82 días en el grupo de Stent (diferencia 33, IC del 95%: 1 a 64; p &lt; 0,05).</li> <li>- La mediana de supervivencia global en el grupo de braquiterapia fue 155 días en comparación con 145 días en el grupo de Stent (IC del 95%: 127-183; NS).</li> </ul> <p><b>Resultados secundarios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disfagia recurrente: en 43 pacientes (43%) del grupo de braquiterapia en comparación con 43 pacientes (40%) del grupo de Stent (no estadísticamente significativo).</li> </ul> <p><b>Éxito técnico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No se informó.</li> </ul> <p><b>Mortalidad relacionada con el procedimiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No se observó.</li> </ul> <p><b>Mortalidad a los 30 días</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No se informó.</li> </ul> <p><b>Efectos adversos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 21/101 pacientes (21%) del grupo de braquiterapia presentaron complicaciones, en comparación con 36/108 (33%) del grupo Stent (p = 0,02).</li> <li>- 13/101 pacientes (13%) del grupo braquiterapia presentaron complicaciones graves, en comparación con 27/108 (25%) del grupo Stent (p = 0,02), fundamentalmente por hemorragia tardía (&gt; siete días) en 14 pacientes con stents en comparación con cinco que recibieron braquiterapia.</li> </ul>

	Estudio y participantes	Resultados
<p><b>Referencia:</b></p> <p><b>Homs et al (2004b)</b></p> <p><b>Nivel de evidencia III</b></p>	<p><b>Conflicto de intereses:</b> -No existencia de conflictos de interés.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> ECA multicéntrico: 3 universidades y 6 hospitales de Holanda.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> Diciembre 1999 a Julio 2002.</p> <p><b>Pacientes:</b> de 253 elegibles, 44 rehusaron participar. Se aleatorizaron 209 pacientes.</p> <p><b>Grupos:</b> - stent autoexpandible (108) - dosis única de braquiterapia (101)</p> <p><b>Aleatorización:</b> los pacientes fueron estratificados según la ubicación del tumor (tumores del esófago o de la unión gastroesofágica) y de administración previa de quimioterapia.</p> <p><b>Grupo braquiterapia</b> - Sexo: 76 hombres y 25 mujeres. - Media de edad: 69 ± 13. - Localización: esófago, 85%; unión gastroesofágica, 15%. - Histología: Carcinoma escamoso: 29%, adenocarcinoma: 68%.</p> <p><b>Grupo stent</b> - Sexo: 86 hombres y 22 mujeres. - Media de edad: 69 ± 11. - Localización: esófago, 86%; unión gastroesofágica, 14%. - Histología: Carcinoma escamoso: 27%, adenocarcinoma: 69%.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> - Cáncer inoperable de esófago o unión gastroesofágica. - Presencia de metástasis - Disfagia 2-4</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> - Longitud del tumor mayor de 12 cm. - Crecimiento del tumor 3 cm por encima del esfínter esofágico superior - Ulceración profunda o fistula traqueo-esofágica - Afectación de la luz traqueal - Presencia de marcapasos - Radioterapia previa o colocación previa de stent</p> <p><b>Procedimientos:</b> - Stent: por endoscopia bajo sedación y orientación fluoroscópica, utilizando stents Ultraflex parcialmente cubiertos. - Braquiterapia: se utilizó un aplicador Nucletron y una fuente de Iridio192 para aplicar una dosis única de 12 Gy.</p>	<p><b>Resultados de calidad de vida</b></p> <p>La calidad de vida relacionada con la salud, específica de la enfermedad se midió mediante la escala EORTC OES-23, que mostraron puntuaciones con diferencias significativas a favor de la braquiterapia en las escalas de disfagia (p = 0,009) y de alimentación (p = 0,003). Otras escalas (deglución, indigestión, dolor retroesternal, escalas emocionales y escalas de síntomas únicos) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. En todos los pacientes las escalas de disfagia mejoraron en ambos grupos hasta un mes, deteriorándose posteriormente de forma gradual. Las puntuaciones de deglución, indigestión y las escalas de dolor permanecieron estables durante el seguimiento. La escala emocional y la escala de síntomas únicos se deterioraron en un grado moderado durante el seguimiento. La escala analógica visual para el dolor aumentó discretamente durante el seguimiento en ambos grupos, con una tendencia a favor de la braquiterapia (p = 0,07).</p> <p>La calidad de vida relacionada con la salud general se midió con la escala EORTC QLQ-30, con una diferencia significativa general a favor de la braquiterapia en cuatro de cinco escalas: funcionamiento de roles (p = 0,05), funcionamiento emocional (p = 0,04), funcionamiento cognitivo (p = 0,006) y funcionamiento social (p = 0,03). En general la calidad de vida de la salud general se deterioró en ambos grupos para todas las escalas funcionales y de síntomas individuales, en particular en las escalas de funcionamiento físico y de roles.</p> <p>El cuestionario de salud autocalificado EQ-5D y la escala analógica visual EQ-VAS para el estado de salud general no fueron significativamente diferentes entre los grupos.</p> <p><b>Efectos adversos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 21/101 pacientes (21%) del grupo de braquiterapia presentaron complicaciones, en comparación con 36/108 (33%) del grupo Stent (p = 0,02).</li> <li>- 13/101 pacientes (13%) del grupo braquiterapia presentaron complicaciones graves, en comparación con 27/108 (25%) del grupo Stent (p = 0,02), fundamentalmente por hemorragia tardía (&gt; siete días) en 14 pacientes con stents en comparación con cinco que recibieron braquiterapia.</li> </ul>

	Estudio y participantes	Resultados
<p><b>Referencia:</b> <b>Pulkkinen et al (2004)</b>  <b>Nivel de evidencia VIII</b></p>	<p><b>Conflicto de intereses:</b> -No declarados.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> Serie de casos.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> 1989-2002.</p> <p><b>Pacientes:</b> 49 con cáncer esofágico avanzado, considerándose inoperables. Media de edad: 69 años (45-88). Hombres: 25, Mujeres: 24. Pérdida media de peso antes del tto: 8 kg (0-23). 10 pacientes tenían metástasis a distancia</p> <p><b>Tumores:</b> - Células escamosas: 42 (86%) - Adenocarcinoma: 5 (10%) - Adenoescamoso: 2 (4%)</p> <p><b>Criterios de cáncer inoperable:</b> - Crecimiento avanzado: 21 (43%) - Mal estado general: 20 (41%) - Ambos: 8 (16%)</p> <p><b>Procedimientos:</b> <b>Radioterapia externa:</b> - Dosis media de 40 Gy (12-72) Gy en fracciones de 1,8-2 Gy diarias, cinco días por semana.</p> <p><b>Braquiterapia intraluminal:</b> - Se recibió siempre después de la radioterapia externa, una media de 10,6 días más tarde. - Dosis media de 10 Gy (2,5-15 Gy) en 4 fracciones de 2,5 Gy. - Los primeros 30 pacientes fueron tratados con un dispositivo Selectron y una fuente de Cobalto 60. - Los restantes 20 pacientes fueron tratados con un dispositivo Varisource y una fuente de Iridio 192.</p>	<p><b>Supervivencia:</b> - 25 pacientes (51%) estaban vivos a los 12 meses. - 9 pacientes (18%) estaban vivos a los 24 meses.</p> <p><b>Cambios en disfagia al mes del tratamiento:</b> - Mejoría en 20 pacientes (41%) - Empeoramiento en 2 casos (4%) - Sin cambios en 27 casos (55%)</p> <p><b>Efectos adversos</b> - Radioterapia externa: 2 casos de neumonitis y 1 caso de neumonía bacteriana. - Braquiterapia: 2 casos de esofagitis, 1 caso de perforación esofágica y otro de neumonía</p> <p><b>Conclusiones</b> La braquiterapia intraluminal en el cáncer esofágico avanzado es segura y efectiva para preservar una función deglutoria normal y parece contribuir en el alargamiento de la supervivencia.</p>

	Estudio y participantes	Resultados
<p><b>Referencia:</b></p> <p><b>Skowronek et al (2004)</b></p> <p><b>Nivel de evidencia VIII</b></p>	<p><b>Conflicto de intereses:</b> -No declarados.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> Serie de casos. Hospital monográfico de cáncer en Polonia.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> Mayo 1999- Junio 2001.</p> <p><b>Pacientes:</b> 91. Todos tenían cáncer de esófago avanzado considerándose <b>no aptos para la cirugía ni para la radioterapia externa radical.</b> Edad: 38-81 años (media 59,4 años). Hombres: 75, Mujeres: 16.</p> <p><b>Estadio clínico:</b> - III, 40 pacientes (43,9%) - IV, 40 pacientes (43,9%)</p> <p><b>Grado de disfagia:</b> - III, 53 pacientes (58,2%) - IV, 22 pacientes (24,2%)</p> <p><b>Tipo de tumor:</b> - Células escamosas: 71 (78%) - Adenocarcinoma: 9 (9,9%)</p> <p><b>Procedimientos:</b> - Se utilizó un aplicador GammaMed HDR para aplicar 10 Ci de Iridio 192 con fraccionamiento de alta dosis. - Dosis de 22,5 Gy en 3 fracciones de 7,5 Gy recibidas semanalmente.</p>	<p><b>Seguimiento:</b> - 1, 3, 6 y 12 meses post-tratamiento. Tiempo medio de observación: 7,4 meses.</p> <p><b>Supervivencia:</b> Supervivencia media: 8,2 meses. Supervivencia a 1 año: 19 pacientes (20,9%) Mortalidad en los 3 primeros meses: 13 pacientes (14,3%)</p> <p><b>Edad:</b> Diferencias en supervivencia respecto de la edad (p= 0,02): los pacientes de más edad, sobretodo los de 69 o más años, tuvieron mayor supervivencia.</p> <p><b>Índice de Karnofsky:</b> Los pacientes con mayor índice de Karnofsky (70-80 puntos) tuvieron mayor supervivencia (p= 0,003): Karnofsky 50, 4,2 meses; Karnofsky 60, 7,1 meses; Karnofsky 70, 9,6 meses; Karnofsky 80, 11,9 meses.</p> <p><b>Estadio clínico:</b> Se observó una relación inversa entre supervivencia y estadio clínico (p=0,01): Estadio II, 14,1 meses; Estadio III, 7,7 meses; Estadio IV, 7,2 meses</p> <p><b>Tamaño del tumor:</b> Se encontró mayor supervivencia en los tumores menores de 5 cm (12,1 meses), que en los de 5-10 cm (7,8 meses), o mayores de 10 cm (6,4 meses) (p= 0,002).</p> <p><b>Respuesta al primer mes del tratamiento:</b> Remisión completa (RC), 21 pacientes (23,1%); remisión parcial (RP), 52 pacientes (57,1%); no remisión (NR), 17 pacientes (18,7%) y progresión en 1 paciente (1,1%). Supervivencia media: RC, 14,6 meses; RP, 7,2 meses; y NR, 3,8 meses (p= 0,00001).</p> <p><b>Influencia de la disfagia</b> Los pacientes con grado II sobrevivieron significativamente más que los de grado III o IV (p= 0,003).</p> <p>No se observaron correlaciones entre supervivencia y sexo, localización del tumor o histología del mismo.</p> <p><b>Efectos adversos</b> - Fistula esófago-bronquial: 9 casos (9,9%) en los 6 primeros meses. Dos casos más en los 6 meses siguientes. Correlación entre fistula y estadio clínico, y un bajo índice de Karnofsky: 7 casos en estadio IV y 4 casos en estadio III. - En 65 de 91 pacientes (71,4%) se observó un empeoramiento temporal de la deglución y un incremento del dolor (durante el tratamiento y en las 3 primeras semanas).</p> <p><b>Conclusiones</b> La braquiterapia intraluminal en pacientes con cáncer de esófago avanzado produce una mejoría en la mayoría de los pacientes. La remisión parcial o completa, la mayor edad de los pacientes y el menor grado de disfagia observado en primer mes post-tratamiento fueron los factores pronósticos más importantes para predecir una supervivencia prolongada. En el análisis univariante, los factores pronósticos de supervivencia prolongada fueron un mayor índice de Karnofsky, un menor estadio y un pequeño tamaño del tumor.</p>

	Estudio y participantes	Resultados
<p><b>Referencia:</b></p> <p><b>Sur et al (2004)</b></p> <p><b>Nivel de evidencia III</b></p>	<p><b>Conflicto de intereses:</b> -No declarados.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> ECA realizado en hospital de Suráfrica.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> Julio-Diciembre 2000.</p> <p><b>Pacientes:</b> 60. Todos tenían afectación de la enfermedad más allá de la pared esofágica, considerándose <b>inoperables</b>. Media de edad: 53,4 años. Hombres: 40, Mujeres: 20.</p> <p><b>Grupos:</b> Tras la braquiterapia, los pacientes fueron aleatorizados: - Grupo A: no tratamiento - Grupo B: Radioterapia externa, 30 Gy en 10 fracciones durante 2 semanas.</p> <p><b>Aleatorización:</b> con tablas de números aleatorios.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> - Cáncer de células escamosas en esófago torácico. - Enfermedad avanzada e inoperable. - No evidencia de metástasis a distancia. - No afectación traqueobronquial. - Estado general: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0-2.</p> <p><b>Procedimientos:</b> - Se utilizó un aplicador Microselectron HDR para aplicar radioterapia con fraccionamiento de alta dosis. - Dosis de 16 Gy en 2 fracciones de 8 Gy recibidas en días alternos (3 días).</p>	<p><b>Seguimiento:</b> Mensual.</p> <p><b>Pérdidas:</b> - 2 de los 30 pacientes que recibieron braquiterapia y fueron aleatorizados para recibir radioterapia externa rehusaron por no tener disfagia. Estos pacientes fueron excluidos del análisis.</p> <p><b>Supervivencia:</b> A los 6 meses, más del 50% de los pacientes presentaban supervivencia libre de disfagia (SLD) en ambos grupos. A los 12 meses tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas (<math>p&gt;0,05</math>) entre grupos en SLD. Supervivencia media: grupo A: 7,2 meses; grupo B: 7,5 meses.</p> <p>La administración de radioterapia externa no mejoró la SLD ni la supervivencia global. En el análisis univariante y multivariante no hubo efecto de la edad, sexo, raza, longitud, localización y grado del tumor, puntuación de disfagia, dolor y protocolo de tratamiento sobre la supervivencia libre de disfagia y la supervivencia global. Sin embargo, el peso tuvo impacto sobre la supervivencia global en el análisis univariante (<math>p=0,0012</math>) y multivariante (<math>p=0,0124</math>), mientras que la puntuación ECOG tuvo impacto sobre la supervivencia global en el análisis univariante (<math>p=0,0129</math>), pero no en el multivariante. Ni el peso ni la puntuación ECOG tuvieron impacto sobre la SLD.</p> <p><b>Efectos adversos</b> - 11 pacientes desarrollaron estenosis y precisaron dilatación (7 en el grupo A y 4 en el grupo B, <math>p&gt;0,05</math>). - 4 pacientes progresaron hacia la fístula (3 en el grupo A y 1 en el grupo B, <math>p&gt;0,05</math>).</p> <p><b>Conclusiones</b> Este ensayo sugiere que la combinación de radioterapia externa y braquiterapia intraluminal no mejora la disfagia libre de supervivencia o la supervivencia general en los pacientes con cáncer del esófago localmente avanzado, en comparación con la braquiterapia intraluminal en monoterapia.</p>

	Estudio y participantes	Resultados
<p><b>Referencia:</b> Bergquist et al (2005)</p> <p><b>Nivel de evidencia III</b></p>	<p><b>Conflicto de intereses:</b> - Financiado por autoridades sanitarias regionales (Västra Götaland) y la compañía Boston Scientific.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> ECA de 2 hospitales de Suecia.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> Mayo 1999 a Abril 2002.</p> <p><b>Pacientes:</b> se aleatorizaron 65 pacientes elegibles, de los que 13 rehusaron a participar o fallecieron, por lo que el nº final fue de 52.</p> <p><b>Grupos:</b> - stent autoexpandible (28 pacientes) - Braquiterapia con Iridio 192 (24 pac.)</p> <p><b>Aleatorización:</b> mediante algoritmo asistido por ordenador.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> - Cáncer de esófago o unión gastroesofágica. - Presencia de metástasis (M1), T4 o no apropiados para cirugía o quimiorradioterapia. - Disfagia 2 -4</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> - Expectativa de vida &lt; 1 mes - Cáncer del esófago cervical - Fístula traqueo-esofágica - No Quimio o Radioterapia previa - No otro carcinoma que pudiese afectar a los resultados</p> <p><b>Procedimientos:</b> - Stent: por endoscopia bajo sedación o anestesia general, utilizando stents Ultraflex de 10 a 15 cm (Boston Company) - Braquiterapia: se utilizó una fuente de Iridio192 a 1 cm de profundidad. Se aplicaron 3 dosis de 7Gy en 1-2 semanas.</p>	<p><b>Evaluaciones</b> En el momento de la inclusión y a 1, 3, 6, 9 y 12 meses. - Índice de Karnofsky (<i>Karnofsky Performance Status Scale Index</i>) - Grado de disfagia (escala de Ogilvie <i>et al.</i>) - Peso - Efectos adversos EORTC QLQ-C30 (<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, version 3.0</i>) - EORTC QLQ-OES18 (<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Oesophageal Module</i>)</p> <p><b>Supervivencia</b> - Grupo Stent: 149 días - Grupo braquiterapia: 157 días</p> <p><b>Calidad de vida</b> A pesar de la aleatorización, en el momento de la inclusión el grupo Stent tuvo peor puntuación que el grupo Braquiterapia en la mayoría de los ítems. Se observó una diferencia clínicamente relevante (<math>\Delta = 10</math> puntos) en ocho escalas (capacidad funcional, dolor, pérdida de apetito, diarrea, alimentación, deglución de saliva, boca seca y gusto). EORTC QLQ-OES18 1 mes - Grupo Stent: mejoría clínica y en algunos casos estadística de disfagia (<math>P &lt; 0,05</math>), alimentación (<math>P &lt; 0,01</math>), deglución de saliva, sensación de asfixia (<math>P &lt; 0,01</math>) y tos. - Grupo Braquiterapia: mejoría clínica en la sensación de asfixia y empeoramiento en boca seca y gusto. 3 meses - Grupo Stent: mejoría clínica en alimentación, sensación de asfixia y capacidad de comer dieta blanda. Empeoramiento clínico para el reflujo, boca seca, sentido del gusto y capacidad de lenguaje. - Grupo Braquiterapia: mejoría clínica en la alimentación, sensación de asfixia y capacidad de comer alimentos sólidos y semi-sólidos. Empeoramiento clínico para el gusto y boca seca.</p> <p>EORTC QLQ-C30 1 mes - Grupo Stent: empeoramiento en 10 de 15 escalas, la mayor en la función social, seguida de dolor, capacidad funcional e insomnio (todos <math>\Delta &gt; 15</math> puntos). - Grupo Braquiterapia: empeoramiento en la función social, dolor y pérdida de apetito. 3 meses - Grupo Stent: empeoramiento estadísticamente significativo para la función social (<math>P &lt; 0,05</math>). - Grupo Braquiterapia: empeoramiento en la capacidad funcional, náuseas y vómitos, dolor y pérdida de apetito.</p> <p>No se presentan los datos a 6 meses debido al escaso número de pacientes vivos (6 en grupo Stent y 8 en el de Braquiterapia)</p> <p><b>Éxito técnico</b> - No se informó.</p> <p><b>Mortalidad relacionada con el procedimiento</b> - No se observó.</p> <p><b>Efectos adversos</b> - Grupo Stent: 2 casos de fístula traqueo-bronquial y 1 caso de sangrado esofágico - Grupo braquiterapia: 2 casos de perforación esofágica y 1 caso de fístula traqueo-bronquial</p> <p><b>Conclusiones</b> En conclusión, los datos indican que los stents en el carcinoma avanzado de esófago o de la unión gastroesofágica son inicialmente más efectivos en el alivio de la disfagia en comparación con la braquiterapia endoluminal, aunque en pacientes con supervivencia prolongada este último tratamiento ofrece una mejor calidad de vida.</p>

	Estudio y participantes	Resultados
<p><b>Referencia:</b> <b>Vuong et al. (2005)</b></p> <p><b>Nivel de evidencia VIII</b></p>	<p><b>Conflicto de intereses:</b> - No declarados.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> Estudio observacional de series de casos.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> 1997 a 2003.</p> <p><b>Pacientes:</b> 70, con cáncer locorregional avanzado y no metástasis a distancia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexo masculino: 76% (49 casos).</li> <li>- Media de edad: 71 años (41-90).</li> <li>- Localización: esófago cervical, 14%, 1/3 superior, 14%, tercio medio, 29% y tercio distal, 43%.</li> <li>- Histología: Carcinoma escamoso: 60% y adenocarcinoma: 40%.</li> <li>- T1: 23%</li> <li>- T2: 57%</li> <li>- T3: 20%.</li> <li>- N0: 64%</li> <li>- N1: 36%</li> <li>- Índice de Karnofsky: &gt;70 (76%) y &lt; 70 (24%).</li> </ul> <p><b>Procedimiento:</b> Refuerzo con HDR-BT en pacientes tratados con radioterapia externa (RE) y Quimioterapia.</p> <p><b>RT:</b> 50 Gy en 25 fracciones y 5 semanas. <b>Quimioterapia:</b> 2 ciclos de cisplatino y 5-fluoruracilo.</p> <p><b>HDR-BT:</b> 20 Gy en 5 fracciones, dos veces a la semana. Se utilizó una fuente de Iridio192 aplicada con el dispositivo microSelectron (Nucletron, Veenendaal, The Netherlands). El volumen de radiación incluyó el tumor con un margen de 1 cm por encima y debajo del mismo.</p> <p><b>Esquema de tratamiento:</b> Braquiterapia seguida de RE y ciclos de quimioterapia. En los pacientes con estenosis severa se comenzó tratamiento con RE con o sin quimioterapia. En estos pacientes, la braquiterapia fue administrada al final de la RT. En los pacientes con índice de Karnofsky &lt; al 70% o no elegibles para quimio o RE sola, se administró un régimen de 35 Gy en 14 fracciones.</p>	<p><b>Seguimiento:</b> Para evaluar la toxicidad se realizaron exámenes cada dos semanas durante la braquiterapia, y semanalmente durante la RE y análisis sanguíneos cada semana.</p> <p>Los pacientes fueron evaluados cada 2 meses durante los 6 primeros, cada 3 meses hasta los 2 años, cada 4 meses hasta los cuatro años y cada 6 meses hasta el quinto año. Media de seguimiento: 26 meses (6-84 meses) para todos los pacientes y 32 meses para aquellos aún vivos.</p> <p>Los 70 pacientes completaron la HDRBT y RE.</p> <p>En el 90% de los pacientes, la disfagia mejoró después de la 2ª o 3ª sesión de HDRBT. 60 pacientes recibieron la HDRBT antes de la RE y 9 pacientes después de la RE, dependiendo de la gravedad de la estenosis del esófago. 17 pacientes fueron tratados con RE sólo y 53 pacientes recibieron RE y quimioterapia.</p> <p><b>Supervivencia</b> Media: 21 meses. Supervivencia actuarial global a 5 años: 28%. Supervivencia actuarial específica a 5 años: 67%.</p> <p><b>Recurrencia</b> Recurrencia local a 2 años: 25%. Incidencia acumulada de metástasis: 28,5%.</p> <p><b>Efectos adversos</b> 1 paciente (1,4%) desarrolló una fistula durante la RE. En el 55% de los pacientes apareció toxicidad medular de grado 2 y 11 pacientes (15,7%) tratados con RE y Quimioterapia desarrollaron toxicidad hematológica grado 3. Esofagitis de grado 2 apareció en el 85% de los pacientes. Se observaron úlceras esofágicas benignas en la mayoría de los pacientes y en 5 de ellos (7%) produjeron dolor importante. Desde que finalizó el tratamiento hasta que se produjo recidiva o muerte, el 57% de los pacientes presentaron deglución normal (grado 1), 33% disfagia residual (grado 2-3) y el 10 % necesitaron gastrostomía (disfagia grado 4).</p> <p><b>Conclusiones</b> La HDRBT es segura y beneficiosa para el control local en el tratamiento radical de los pacientes con cáncer esofágico.</p>

	Estudio y participantes	Resultados																																														
<p><b>Referencia:</b> Ishikawa et al (2006)</p> <p><b>Nivel de evidencia VIII</b></p>	<p><b>Conflictos de interés:</b> - Financiado en parte por Grants-in-Aid for Scientific Research del Ministerio de Educación, Cultura, Deporte, Ciencia y Tecnología de Japón.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> Serie consecutiva de casos en los que se utilizó únicamente radioterapia.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> 1986 a 2003.</p> <p><b>Pacientes:</b> 68. - Media de edad: 70 años (50-86). - Hombres: 54, Mujeres: 14. - Localización: esófago torácico. - Histología: Carcinoma escamoso. - Estadio: T1N0M0. - Afectación mucosa: 18 pacientes. - Afectación submucosa: 50 pacientes.</p> <p><b>Procedimiento:</b> Los motivos por los que se utilizó sólo radioterapia fueron: - Afectación del estado general: 46 - Edad avanzada: 13 - Otras complicaciones: 33 - Rechazar la cirugía: 15 - Márgenes positivos después de resección endoscópica: 7.</p> <p>El esquema de tratamiento con radioterapia varió a lo largo de los años: - Hasta 1990: sólo radioterapia externa (2 Gy/fracción, 5 fracciones/semana). - Posteriormente, RE y braquiterapia de baja tasa (LDR-BRQ). - A partir de 1997, se sustituyó la baja tasa por alta tasa (HDR-BRQ) con iridio 192.</p> <table border="1" data-bbox="300 1211 778 1597"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dosis RE (Gy)</th> <th>Dosis Braquit. (Gy)</th> <th>Dosis total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>RE sola</b></td> </tr> <tr> <td>Cáncer mucoso</td> <td>64 (60-66)</td> <td>0</td> <td>64 (60-66)</td> </tr> <tr> <td>Cáncer submucoso</td> <td>66 (60-72)</td> <td>0</td> <td>66 (60-72)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>RE + braquiterapia</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Cáncer mucoso</td> <td>56 (50-60)</td> <td>LDR: 5Gyx2</td> <td>66 (60-70)</td> </tr> <tr> <td>56 (52-60)</td> <td>HDR: 3Gyx3</td> <td>65 (61-69)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Cáncer submucoso</td> <td>60 (54-62)</td> <td>LDR: 5Gyx2</td> <td>70 (64-72)</td> </tr> <tr> <td>60 (54-64)</td> <td>HDR: 3Gyx3</td> <td>69 (63-73)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Braquiterapia:</b> Administrada en 36/68 pacientes (53%): - LDR: 19 pac. - HDR: 17 pac.</p> <p><b>HDR:</b> Dosis total de 9 Gy, administrada a una dosis de 3 Gy, dos veces por semana, excepto en los dos primeros casos que se administró una dosis de (5 Gyx2 veces). 9 pacientes recibieron RE sólo debido a la no disposición de la sala de braquiterapia desde septiembre de 2000 hasta abril de 2002.</p>		Dosis RE (Gy)	Dosis Braquit. (Gy)	Dosis total	<b>RE sola</b>				Cáncer mucoso	64 (60-66)	0	64 (60-66)	Cáncer submucoso	66 (60-72)	0	66 (60-72)	<b>RE + braquiterapia</b>				Cáncer mucoso	56 (50-60)	LDR: 5Gyx2	66 (60-70)	56 (52-60)	HDR: 3Gyx3	65 (61-69)	Cáncer submucoso	60 (54-62)	LDR: 5Gyx2	70 (64-72)	60 (54-64)	HDR: 3Gyx3	69 (63-73)	<p><b>Seguimiento</b> El último seguimiento se realizó en septiembre de 2004. Duración media: 51 meses (11-145 meses). Revisiones: al mes, y cada 3 meses durante el primer año. Posteriormente cada 6 meses.</p> <p><b>Supervivencia y control local</b></p> <table border="1" data-bbox="805 477 1217 667"> <thead> <tr> <th></th> <th>RE + Braquiterapia</th> <th>RE sola</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Supervivencia causa-específica</td> <td>80,8%</td> <td>57,8%</td> </tr> <tr> <td>Control locorregional</td> <td>79,5%</td> <td>69,5%</td> </tr> <tr> <td>Recurrencias locales</td> <td>5 (17%)</td> <td>7(35%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Efectos adversos</b> - Úlceras esofágicas: 5 pacientes con RE + Braquiterapia (4 con LDR y 1 con HDR) - Fístula esofagobronquial: 2 pacientes (1 con LDR y 1 con HDR)</p> <p><b>Conclusiones:</b> La radioterapia es un método exitoso de tratamiento del cancer de esófago de estadio I, siendo los resultados obtenidos comparables a la cirugía. Sin embargo, debería considerarse la quimioradioterapia en los casos de cáncer submucoso de esófago inoperable de longitud mayor de 5 cm.</p>		RE + Braquiterapia	RE sola	Supervivencia causa-específica	80,8%	57,8%	Control locorregional	79,5%	69,5%	Recurrencias locales	5 (17%)	7(35%)
		Dosis RE (Gy)	Dosis Braquit. (Gy)	Dosis total																																												
<b>RE sola</b>																																																
Cáncer mucoso	64 (60-66)	0	64 (60-66)																																													
Cáncer submucoso	66 (60-72)	0	66 (60-72)																																													
<b>RE + braquiterapia</b>																																																
Cáncer mucoso	56 (50-60)	LDR: 5Gyx2	66 (60-70)																																													
	56 (52-60)	HDR: 3Gyx3	65 (61-69)																																													
Cáncer submucoso	60 (54-62)	LDR: 5Gyx2	70 (64-72)																																													
	60 (54-64)	HDR: 3Gyx3	69 (63-73)																																													
	RE + Braquiterapia	RE sola																																														
Supervivencia causa-específica	80,8%	57,8%																																														
Control locorregional	79,5%	69,5%																																														
Recurrencias locales	5 (17%)	7(35%)																																														

	Estudio y participantes	Resultados
<p><b>Referencia:</b> Yorozu et al (2006)</p> <p><b>Nivel de evidencia VIII</b></p>	<p><b>Conflictos de interés:</b> - no declarados.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> Serie de casos. Quimiorradioterapia en tumores de esófago T2-3 N01 M0.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> 1991 a 1999.</p> <p><b>Pacientes:</b> 46. Media de edad: 63 años (46-81). Hombres: 42, Mujeres: 4.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Localización: esófago cervical, 1, 1/3 superior, 9, tercio medio, 31 y tercio distal, 5.</li> <li>- Histología: Carcinoma escamoso: 43 y indiferenciado, 2, carcinosarcoma, 1.</li> <li>- T2: 13</li> <li>- T3: 33</li> <li>- N0: 23</li> <li>- N1: 23</li> <li>- Estadio II: 28</li> <li>- Estadio III: 18</li> </ul> <p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad inferior a 80 años.</li> <li>- Buen estado general.</li> <li>- Función renal, hepática y hematológica adecuadas.</li> </ul> <p><b>Causas de no ser tratados con cirugía:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rehusar a cirugía (24 pacientes)</li> <li>- Contraindicación por mala condición clínica (18 pacientes).</li> <li>- Otro carcinoma simultáneo (4 pacientes)</li> </ul> <p><b>Procedimientos:</b></p> <p><b>Quimiorradioterapia</b></p> <p>Administración concomitante de quimioterapia y radioterapia externa, seguidas de braquiterapia de alta dosis.</p> <p><b>Quimioterapia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-Fluorouracilo: 600 mg/metro cuadrado/día, durante los primeros cuatro días de la primera y última semana de RE.</li> <li>- Cisplatino: 60 mg/metro cuadrado/día, en el primer día de la primera y última semana de RE.</li> </ul> <p><b>RE sola:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sesiones de 2 Gy, cinco días a la semana.</li> <li>- 40 Gy mediante campos antero-posteriores y 10-20 Gy de refuerzo mediante campos oblicuos.</li> <li>- 40 pacientes recibieron una dosis total de 50 Gy y 6 pacientes con ganglios mayores de 3 cm, hasta 60 Gy.</li> </ul> <p><b>Braquiterapia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Administrada 1-2 semanas después de la última sesión de RE en sesiones de 4Gy.</li> </ul> <p>Dado que el protocolo varió a lo largo del tiempo, las dosis de braquiterapia fueron diferentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8-12 Gy: 16 pacientes</li> <li>- 16 Gy: 22 pacientes</li> <li>- 20-24 Gy: 8 pacientes</li> </ul>	<p><b>Supervivencia</b></p> <p>46 pacientes completaron la RE y la braquiterapia. 40 pacientes completaron los dos ciclos de quimioterapia. Seguimiento: promedio de 6 años (de 5 a 11 años). 7 pacientes (15,22%) estaban vivos y libres de enfermedad. 3 pacientes (6,5%) estaban vivos a los 5 años o más después de tratamiento de rescate. 28 pacientes (60,87%) murieron de cáncer. 6 pacientes (13%) murieron de enfermedades intercurrentes (ACVA, 2, accidente de tráfico, 1, EPOC, 1, y enfermedad hepática, 2). 2 pacientes (4,35%) murieron de toxicidad tardía del tratamiento.</p> <p>Supervivencia global a los 5 años: 28% y mediana de supervivencia de 22 meses (10-33 meses). Supervivencia causa-específica a los 5 años: 34% y mediana de supervivencia, 22 meses (9-35 meses).</p> <p><b>Recurrencias</b></p> <p>Desaparición completa del tumor inicialmente: 39/46 pacientes (85%) Enfermedad persistente: 7/46 pacientes (15%).</p> <p>Recurrencia local: 5 pacientes (11%) Recurrencia regional: 7 pacientes (15%) Recurrencia a distancia: 8 (17%) Recurrencia locorregional y a distancia: 4 pacientes (9%)</p> <p>31/46 pacientes ((69%) presentaron enfermedad persistente o recurrencia.</p> <p><b>Efectos adversos</b></p> <p><b>Toxicidad aguda:</b> Toxicidad hematológica grado 3: 5 pacientes (11%) y grado 4 en 2 (4%). Esofagitis grado 3: 6 pacientes (13%).</p> <p><b>Toxicidad tardía:</b> Las principales complicaciones fueron las úlceras de esófago y la estenosis a una media de 7 meses después de la braquiterapia. Úlceras esofágicas grados 1-3: 12 pacientes (26%) Úlceras esofágicas grado 4 con hemorragia esofágica masiva y muerte en 2 pacientes. Fistulas esófago-bronquiales: 3 pacientes. No se observaron pericarditis, derrame pleural o neumonitis post-irradiación en ningún caso. Hubo una ligera tendencia hacia un mejor control local con 16 Gy. Dosis más altas, de 20-24 Gy no mejoraron el control local.</p> <p><b>Conclusiones</b></p> <p>La quimioterapia seguida de braquiterapia consigue unos resultados efectivos a largo plazo para cánceres de esófago de estadios T2-3 N0-1 M0. Sin embargo, se ha observado toxicidad tardía grave con 16-24 Gy, por lo que los autores recomiendan una dosis de braquiterapia de 12 Gy o menor después de quimiorradioterapia concurrente.</p>

	Estudio y participantes	Resultados
<p><b>Referencia:</b> López Carrizosa et al. (2007)</p> <p><b>Nivel de evidencia VIII</b></p>	<p><b>Conflicto de intereses:</b> - No declarados.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> Estudio observacional de series de casos.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> Enero 1994 a Diciembre 2004.</p> <p><b>Pacientes:</b> 26 pacientes con tumores de estadios II-IV inoperables.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexo masculino: 96,2% (25 casos).</li> <li>- Media de edad: 63 años (26-85).</li> <li>- Media de seguimiento: 58,7 meses (5-120 meses).</li> <li>- Localización: 1/3 superior, 30,8%, tercio medio, 50% y tercio distal, 19,2%.</li> <li>- Histología: Carcinoma epidermoide: 84,6% y adenocarcinoma en 15,4%.</li> <li>- G1, bien diferenciados: 15,4%</li> <li>- G2, moderadamente diferenciados: 50%</li> <li>- G3, indiferenciados: 24,6%.</li> </ul> <p><b>Procedimientos:</b> C3DR concomitante con Quimioterapia y refuerzo con HDR-BT.</p> <p><b>C3DR:</b> 23 pac. (88,5%) con dosis media de 44,2 Gy (26-64 Gy):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 16 recibieron 50,4 Gy</li> <li>- 1 paciente, 64 Gy</li> <li>- 1 paciente, suspendida la C3DR a 26 Gy</li> <li>- 5 pacientes, 44-46 Gy.</li> </ul> <p><b>HDR-BT:</b> 3 pac. (11,5%) recibieron solo HDR-BT debido a haber recibido previamente RT externa por tumores de tórax u ORL.</p> <p><b>HDR-BT como boost:</b> Todos los pacientes recibieron HDR-BT. El volumen de radiación incluyó el tumor con un margen de 2 cm por encima y debajo del mismo. Se utilizó Iridio 192 de alta dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nº medio de aplicaciones: 5 (rango, 1-17 fracciones)</li> <li>- Dosis media por fracción: 500 cGy (rango, 250-1000)</li> <li>- Dosis media total: 21 Gy (rango, 10-51 Gy)</li> <li>- Longitud media activa: 8,15 cm (rango, 4-14 cm).</li> <li>- Media de BED: 30,89 Gy (rango 15-61 Gy)</li> </ul> <p><b>Quimioterapia:</b> 2 ciclos de diferentes regímenes de cisplatino y 5-fluoruracilo.</p>	<p><b>Respuesta al tratamiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respuesta al tratamiento en 19 pacientes (73%) (completa en 6 pacientes (23%) y parcial/estabilización en 13 pacientes (50%).</li> <li>- Progresión: 7 pacientes (27%)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El único resultado estadísticamente significativo fue la longitud media activa en HDR-BT de manera que a mayor longitud de aplicación, menor respuesta, disminuyendo la supervivencia global.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los pacientes se dividieron en tres grupos: aquellos con BED de HDR-BT &lt; a 28 Gy, entre 28 y 33 Gy y aquellos con BED &gt; 33 Gy. Se observó:</li> <li>- El % de respuesta de los tumores se incrementó al aumentar la BED, alcanzando el 88,8% de respuesta en aquellos pacientes que recibieron un BED superior a 33 Gy, frente al 55,5% de los pacientes tratados con BED menor de 28 Gy (p=0.278)</li> <li>- La supervivencia media se incrementó desde 10,86 meses en los pacientes con BED menor de 28 Gy, a 31,24 meses en los que recibieron un BED superior a 33 Gy (p=0.016)</li> <li>- La supervivencia global a 5 años fue del 16,67% para BED &gt; 33 Gy y del 0% en los de BED &lt; 28 Gy (p=0.016)</li> </ul> <p><b>Supervivencia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Supervivencia global actuarial a 5 años: 10,18%</li> <li>- Media de supervivencia: 25,68 meses.</li> <li>- Supervivencia causa-específica actuarial a 5 años: 12,96%</li> <li>- Supervivencia media causa-específica: 29,14 meses</li> </ul> <p><b>Evaluación al finalizar el estudio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 pacientes vivos (15%) y libres de enfermedad</li> <li>- 2 pacientes (8%) murieron por otras causas (varices esofágicas)</li> <li>- 3 pacientes (12%) murieron por el tumor local y metástasis a distancia.</li> <li>- 17 pacientes (65%) murieron por progresión del tumor local.</li> </ul> <p><b>Efectos adversos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La toxicidad aguda es usual en estos pacientes y no hay pruebas que la HDR-BT añadida a la C3DR aumente la toxicidad. No se observaron toxicidades de grado 3-4 (RTOG). Respecto a toxicidad tardía, no se observaron toxicidades mayores o iguales a grado 2 en cualquier grupo.</li> </ul> <p><b>Conclusiones</b> La quimio-radioterapia es el tratamiento estándar para el cáncer localmente avanzado de esófago. El refuerzo con HDR-BT constituye un método eficaz y seguro de escalada de dosis. Cuando el BED de HDR-BT se incrementa lo hace también el porcentaje de respuesta del tumor (completa o parcial), independientemente del fraccionamiento empleado. Se observó un incremento importante de la supervivencia media y de la global a 5 años (p=0.16) cuando la BED fue superior a 28 Gy.</p>

	Estudio y participantes	Resultados
<p><b>Referencia:</b> Nonoshita et al. (2007)</p> <p><b>Nivel de evidencia VIII</b></p>	<p><b>Conflicto de intereses:</b> - No declarados.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> Estudio observacional de series de casos de pacientes con tumores de esófago recurrentes tras irradiación previa.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> Enero 2003 a Febrero 2004.</p> <p><b>Pacientes:</b> 6 pacientes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexo masculino: 100%</li> <li>- Media de edad: 69 años (62-81).</li> <li>- Localización: 1/3 superior, 1, tercio medio, 4 y tercio distal, 1.</li> <li>- Histología: Carcinoma de células escamosas: 100%.</li> <li>- Estadio I: 4</li> <li>- Estadio IIb: 2.</li> </ul> <p><b>Procedimiento anterior:</b> 3/6 pacientes: RE sola. 3/6 pacientes: Quimio + RE.</p> <p>RE: 60 Gy, a 2 Gy por fracción. Quimio: cisplatino y 5-fluouracilo. Tiempo medio para recurrencia después de RE: 3,3 meses ((1,3-9,4 meses). Localización: en el mismo sitio que el tumor primario.</p> <p><b>Procedimiento actual:</b> <b>Braquiterapia:</b> se utilizó un aplicador microSelectron, Nucletron y una fuente de Iridio192. - Dosis total media: 20 Gy (20-32 Gy), en sesiones semanales de 4-5 Gy.</p> <p><b>Quimioterapia concurrente:</b> tegafururacilo (UFT) o nedaplatino en dos pacientes.</p>	<p><b>Supervivencia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Media de supervivencia global: 30 meses (rango 14,4-35,8 meses).</li> <li>- Supervivencia: 100%. Ningún paciente falleció de cáncer esofágico.</li> <li>- Control local: 5/6 pacientes.</li> <li>- Periodo medio de control local: 12,5 meses (rango 2,7-15,4 meses)</li> </ul> <p><b>Efectos adversos</b> No se observaron complicaciones tardías graves (RTOG grado 3-4) en relación con la braquiterapia.</p> <p><b>Conclusiones</b> A pesar del pequeño número de pacientes incluidos y un relativamente corto periodo de seguimiento, la braquiterapia de alta dosis parece ser un tratamiento eficaz y seguro para pacientes con cancer esofágico recurrente después de radioterapia externa. Sin embargo, la dosis total, la dosis por fracción y la quimioterapia concurrente con braquiterapia siguen siendo las principales preocupaciones debido a haber observado tumor residual y pronta re-recurrencia.</p>

	Estudio y participantes	Resultados																																																
<p><b>Referencia:</b> <b>Brunner et al (2008)</b></p> <p><b>Nivel de evidencia V</b></p>	<p><b>Conflicto de intereses:</b> -No declarados.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> Ensayo de fase II no aleatorizado. Tratamiento combinado de RE, braquiterapia y quimioterapia.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> 1992-2005.</p> <p><b>Pacientes:</b> de 147, sólo fueron elegibles 50.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexo masculino: 80% (40 casos).</li> <li>- Media de edad: 58 años (38-81).</li> <li>- Localización: esófago cervical, 2%, 1/3 superior, 32%, tercio medio, 42% y tercio distal, 24%.</li> <li>- Histología: Carcinoma escamoso: 90%, adenocarcinoma: 6%, anaplásico: 4%.</li> <li>- T1: 2%; T2: 16%; T3: 58%; T4: 24%</li> <li>- N0: 30%; N1: 70%.</li> <li>- G1: 6%; G2: 70%; G3: 20%; G4: 4%</li> <li>- Longitud &lt; 5cm: 34%; ≥5cm: 66%.</li> </ul> <p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cáncer de células escamosas o adenocarcinoma de esófago.</li> <li>- Índice de Karnofsky ≥60%</li> <li>- No presencia de metástasis a distancia</li> <li>- Aclaramiento de creatinina ≥65 ml/min</li> <li>- Adecuado estado nutricional</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Múltiples carcinomas</li> <li>- Longitud del tumor mayor de 12 cm.</li> <li>- Localización cervical o a nivel de la unión esófago-gástrica.</li> <li>- Fístula traqueo-esofágica</li> <li>- Afectación traqueobronquial</li> <li>- Haber recibido tratamiento adyuvante, neoadyuvante o paliativo.</li> <li>- Estenosis importante</li> </ul> <p><b>Procedimientos:</b> <i>Radioterapia externa</i> El volumen de planificación (PTV) fue administrado de acuerdo a la localización del tumor: (1) tumor de esófago cervical y 1/3 superior de esófago torácico: tumor + ganglios mediastínicos y supraclaviculares. (2) tumor de 1/3 medio e inferior de esófago torácico: tumor + ganglios mediastínicos, paracardiales, paraaórticos y tronco celiaco.</p> <p>PTV1: volumen tumoral y margen de seguridad. PTV2: volumen tumoral, ganglios linfáticos y margen de seguridad.</p> <p>Durante las semanas 1 a 3, el PTV2 recibió 15 dosis de 1,8 Gy. Después de la semana 3, el PTV1 fue tratado con 1,2 Gy por sesión (por la mañana) y ambos PTV1 y PTV2 con 1,8 Gy por sesión (por la tarde, intervalo &gt; 6 h). Dosis total PTV1: 14,4 Gy Dosis total PTV2: 50,4 Gy</p> <p><i>Braquiterapia</i> El tratamiento estándar fue dos dosis de 6 Gy (12 Gy), aunque si la respuesta del tumor era insuficiente, se administraron 3 dosis. El volumen de radiación incluyó el tumor con un margen de 2 cm por encima y debajo del mismo. (máximo 15 cm).</p> <p><i>Quimioterapia</i> - 5-Fluorouracilo: 800 mg/metro cuadrado/día, durante los primeros cuatro días de la primera y quinta semana. - Cisplatino: 20 mg/metro cuadrado/día, en la primera y quinta semana.</p>	<p><b>Evaluaciones</b></p> <p>De la toxicidad del tratamiento: cada 2 semanas durante la braquiterapia y semanalmente durante la RE.</p> <p><b>Seguimiento</b> Cada 6 semanas desde completar el tratamiento, cada 3 meses hasta los 2 años y cada 6 meses hasta los 5 años. No hubo pérdidas en el seguimiento. Hasta diciembre de 2006 habían fallecido 38 pacientes. Tiempo de seguimiento medio para los pacientes vivos: 20 meses (15-37). Respuesta al tratamiento: - completa en 22 pacientes (44%) - parcial en 28 pacientes (56%). - No enfermedad estable o progresiva</p> <p>De los 22 pacientes con respuesta completa, 7 (31%) recidivaron localmente.</p> <p><b>Supervivencia y significación pronóstica de la afectación ganglionar</b> Supervivencia media global: 15,6 meses: A 1 año: 61%; a 2 años: 29%; a 3 años: 18%. Supervivencia media libre de enfermedad: 15,6 meses. a 1 año: 58%; a 2 años: 33%; a 3 años: 17%. Los pacientes con respuesta completa sobrevivieron significativamente más que los que no (p &lt; 0,001; supervivencia media 34 vs 12 meses). La afectación ganglionar antes del tratamiento fue un factor pronóstico importante de la supervivencia global (p = 0,009), la supervivencia libre de recidiva local (p = 0,023) y de la supervivencia libre de enfermedad (p = 0,018).</p> <p><b>Efectos adversos</b> Los 50 pacientes completaron la RE. La braquiterapia fue administrada a la dosis de 6 Gy sesión. 32 Pacientes recibieron 2 dosis × 6 Gy y 15 pacientes 3 dosis × 6 Gy. Los restantes 3 pacientes sólo recibieron una dosis de 6Gy debido a toxicidad esofágica de grado 3.</p> <p>5 pacientes presentaron hematotoxicidad y 3 aumento temporal de creatinina, por lo que tuvieron que reducir la dosis de quimioterapia.</p> <p>Toxicidad esofágica tardía: grado 3: 9/50 pacientes (18%); grado 4: 2/50 pacientes (4%)</p> <p>Fístula esofago-bronquial: 6/50 pacientes (12%)</p> <p>18 pacientes (36%) necesitaron dilatación esofágica. Datos de metástasis a distancia disponible solo en 36 pacientes, de los que 17 (47%) no las presentaban y 19/36 (53%) sí.</p> <p><b>Toxicidad aguda</b></p> <table border="1" data-bbox="805 1377 1476 1742"> <thead> <tr> <th></th> <th>Grado 0 n (%)</th> <th>Grado 1 n (%)</th> <th>Grado 2 n (%)</th> <th>Grado 3 n (%)</th> <th>Grado 4 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leucopenia</td> <td>10 (20%)</td> <td>12 (24%)</td> <td>14 (28%)</td> <td>13 (26%)</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Trombopenia</td> <td>28 (56%)</td> <td>6 (12%)</td> <td>4 (8%)</td> <td>11 (22%)</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>22 (44%)</td> <td>13 (26%)</td> <td>12 (24%)</td> <td>3 (6%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Infección</td> <td>37 (74%)</td> <td>3 (6%)</td> <td>1 (2%)</td> <td>9 (18%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Esofagitis</td> <td>-</td> <td>4 (8%)</td> <td>42 (84%)</td> <td>3 (6%)</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Náuseas/vómitos</td> <td>24 (48%)</td> <td>6 (12%)</td> <td>18 (36%)</td> <td>2 (4%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Diarrea</td> <td>35 (70%)</td> <td>9 (18%)</td> <td>6 (12%)</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Conclusiones</b> El tratamiento es seguro y efectivo para pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado. El subgrupo con ganglios negativos tuvieron una mayor supervivencia global.</p>		Grado 0 n (%)	Grado 1 n (%)	Grado 2 n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	Leucopenia	10 (20%)	12 (24%)	14 (28%)	13 (26%)	1 (2%)	Trombopenia	28 (56%)	6 (12%)	4 (8%)	11 (22%)	1 (2%)	Anemia	22 (44%)	13 (26%)	12 (24%)	3 (6%)	-	Infección	37 (74%)	3 (6%)	1 (2%)	9 (18%)	-	Esofagitis	-	4 (8%)	42 (84%)	3 (6%)	1 (2%)	Náuseas/vómitos	24 (48%)	6 (12%)	18 (36%)	2 (4%)	-	Diarrea	35 (70%)	9 (18%)	6 (12%)	0	-
	Grado 0 n (%)	Grado 1 n (%)	Grado 2 n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)																																													
Leucopenia	10 (20%)	12 (24%)	14 (28%)	13 (26%)	1 (2%)																																													
Trombopenia	28 (56%)	6 (12%)	4 (8%)	11 (22%)	1 (2%)																																													
Anemia	22 (44%)	13 (26%)	12 (24%)	3 (6%)	-																																													
Infección	37 (74%)	3 (6%)	1 (2%)	9 (18%)	-																																													
Esofagitis	-	4 (8%)	42 (84%)	3 (6%)	1 (2%)																																													
Náuseas/vómitos	24 (48%)	6 (12%)	18 (36%)	2 (4%)	-																																													
Diarrea	35 (70%)	9 (18%)	6 (12%)	0	-																																													

	Estudio y participantes	Resultados																																	
<p><b>Referencia:</b></p> <p><b>Frobe et al (2009)</b></p> <p><b>Nivel de evidencia VIII</b></p>	<p><b>Conflicto de intereses:</b> -No declarados.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> Serie consecutiva de serie de casos.</p> <p><b>Participantes:</b></p> <p><b>Periodo inclusión:</b> -</p> <p><b>Pacientes:</b> 30 pacientes con tumores de esófago localmente avanzados.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexo: 24 hombres y 6 mujeres.</li> <li>- Media de edad: 69,3 años (52-80).</li> <li>- IMC: 22,6 (17,7-36,3).</li> <li>- Histología: Carcinoma de células escamosas.</li> <li>- T1N0: 3 pacientes.</li> <li>- T2N0: 9 pacientes.</li> <li>- T3N0: 16 pacientes.</li> <li>- T2N1: 1 paciente.</li> <li>- T3N1: 1 paciente.</li> </ul> <p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cáncer de esófago que no afecte la unión gastroesofágica.</li> <li>- Enfermedad local avanzada (T3-T4 o N1) o aquellos muy frágiles para tratamiento curativo o que no la deseen.</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de metástasis</li> <li>- Los que hayan preferido tratamiento radical (cirugía, radioterapia o quimio-radioterapia)</li> </ul> <p><b>Procedimientos:</b> <b>Braquiterapia:</b> se utilizó un aplicador Gammamed y una fuente de Iridio192</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis total: 16 Gy, en dos sesiones de 8 Gy</li> <li>- Tiempo medio entre las sesiones: 4 días (2-7).</li> <li>- Longitud media activa: 9,4 cm (rango, 6-13 cm). El volumen de radiación incluyó el tumor con un margen de 2 cm por encima y debajo del mismo.</li> <li>- 29 pacientes recibieron dos sesiones y 1, sólo una sesión.</li> </ul> <p><b>Radioterapia externa:</b> de los 29 pacientes que recibieron dos sesiones de braquiterapia, 8 recibieron también RE (Cobalto 60) (30 Gy en 10 sesiones durante dos semanas, excepto uno que sólo recibió 6 Gy). Se administró pasados 14 días de la primera dosis de braquiterapia.</p>	<p><b>Seguimiento:</b> Mensual.</p> <p><b>Resultados de control de síntomas</b></p> <table border="1" data-bbox="805 430 1257 600"> <thead> <tr> <th></th> <th>Basal</th> <th>Seguimiento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Disfagia (0-4)</td> <td>1,57 (1-2,2)</td> <td>1,05 (0-3,1)*</td> </tr> <tr> <td>Regurgitación (0-3)</td> <td>0,37 (0-2,0)</td> <td>0,29 (0-2,0)</td> </tr> <tr> <td>Odinofagia (0-3)</td> <td>0,73 (0-2,1)</td> <td>0,49 (0-3,0)</td> </tr> <tr> <td>Dolor (0-3)</td> <td>0,40 (0-2,0)</td> <td>0,31 (0-2,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*P&lt;0,05</p> <p>20/30 pacientes (66%) mejoraron de la disfagia.</p> <p><b>Resultados de calidad de vida</b></p> <table border="1" data-bbox="805 712 1257 907"> <thead> <tr> <th></th> <th>Basal</th> <th>Seguimiento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensación general (0-4)</td> <td>1,17 (0-2,1)</td> <td>0,68 (0-4,1)*</td> </tr> <tr> <td>Sueño (0-4)</td> <td>1,33 (0-2,1)</td> <td>0,88 (0-3,1)*</td> </tr> <tr> <td>Alimentación (0-4)</td> <td>1,20 (0-2,1)</td> <td>0,72 (0-4,1)*</td> </tr> <tr> <td>Actividad (0-4)</td> <td>1,60 (1-2,1)</td> <td>1,16 (0-3,1)</td> </tr> <tr> <td>Vida social (0-4)</td> <td>1,77 (1-2,1)</td> <td>1,12 (0-3,1)*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*P&lt;0,05</p> <p>En los 8 pacientes que combinaron RE con braquiterapia, no hubo evidencia de una mayor mejoría en el alivio de la disfagia.</p> <p><b>Efectos adversos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Necesidad de dos dilataciones (de las que 1 se perforó)</li> <li>- 1 paciente necesitó un stent</li> <li>- 1 paciente necesitó quimioterapia</li> <li>- 1 paciente presentó metástasis a distancia</li> <li>- No fístulas traqueobronquiales ni estenosis</li> </ul> <p><b>Causas de muerte y supervivencia</b> Hasta el último seguimiento habían fallecido 25 pacientes de 30. Supervivencia media hasta la muerte de cualquier causa: 165 días (128-195). La probabilidad de sobrevivir más de un año fue menor del 10%.</p> <p><b>Causas de muerte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Progresión local: 8 pacientes (32%)</li> <li>- Causa cardiovascular: 6 pacientes (24%)</li> <li>- Infección: 5 pacientes (20%)</li> <li>- Insuficiencia renal: 2 pacientes (8%)</li> <li>- Cáncer de próstata: 1 paciente (4%)</li> <li>- Perforación: 1 paciente (4%)</li> <li>- Progresión a distancia: 1 paciente (4%)</li> <li>- Causas naturales: 1 paciente (4%)</li> </ul> <p><b>Conclusiones</b> El estudio demuestra que dos sesiones de braquiterapia en pacientes con carcinoma escamoso de esófago mejoran la calidad de vida a los 2-4 meses de seguimiento.</p>		Basal	Seguimiento	Disfagia (0-4)	1,57 (1-2,2)	1,05 (0-3,1)*	Regurgitación (0-3)	0,37 (0-2,0)	0,29 (0-2,0)	Odinofagia (0-3)	0,73 (0-2,1)	0,49 (0-3,0)	Dolor (0-3)	0,40 (0-2,0)	0,31 (0-2,0)		Basal	Seguimiento	Sensación general (0-4)	1,17 (0-2,1)	0,68 (0-4,1)*	Sueño (0-4)	1,33 (0-2,1)	0,88 (0-3,1)*	Alimentación (0-4)	1,20 (0-2,1)	0,72 (0-4,1)*	Actividad (0-4)	1,60 (1-2,1)	1,16 (0-3,1)	Vida social (0-4)	1,77 (1-2,1)	1,12 (0-3,1)*
	Basal	Seguimiento																																	
Disfagia (0-4)	1,57 (1-2,2)	1,05 (0-3,1)*																																	
Regurgitación (0-3)	0,37 (0-2,0)	0,29 (0-2,0)																																	
Odinofagia (0-3)	0,73 (0-2,1)	0,49 (0-3,0)																																	
Dolor (0-3)	0,40 (0-2,0)	0,31 (0-2,0)																																	
	Basal	Seguimiento																																	
Sensación general (0-4)	1,17 (0-2,1)	0,68 (0-4,1)*																																	
Sueño (0-4)	1,33 (0-2,1)	0,88 (0-3,1)*																																	
Alimentación (0-4)	1,20 (0-2,1)	0,72 (0-4,1)*																																	
Actividad (0-4)	1,60 (1-2,1)	1,16 (0-3,1)																																	
Vida social (0-4)	1,77 (1-2,1)	1,12 (0-3,1)*																																	

	Estudio y participantes	Resultados																																																																																																																																																
<p><b>Referencia:</b> Ishikawa et al (2010)</p> <p><b>Nivel de evidencia VIII</b></p>	<p><b>Conflictos de interés:</b> - Ninguno.</p> <p><b>Diseño del estudio:</b> Serie consecutiva de casos con cáncer superficial de esófago tratado únicamente radioterapia externa y braquiterapia.</p> <p><b>Participantes:</b> Periodo inclusión: 1991 a 2005.</p> <p><b>Pacientes:</b> de 82 pacientes, 59 fueron elegibles. - Media de edad: 72 años (49-86). - Hombres: 45, Mujeres: 14. - Localización: esófago torácico. - Histología: Carcinoma escamoso. - Longitud: ≤ 5 cm: 41; ≥ 5,1 cm: 18 - Afectación mucosa: 18 pacientes. - Afectación submucosa: 50 pacientes.</p> <p><b>Procedimiento:</b> Los motivos por los que se utilizó sólo radioterapia fueron: - Medicamento inoperables: 46 - Edad avanzada: 11 - Otras complicaciones: 25 - Rechazar la cirugía: 13 - Márgenes positivos después de resección endoscópica: 3.</p> <p>El esquema de tratamiento con radioterapia varió a lo largo de los años: - Hasta 1990: sólo radioterapia externa (2 Gy/fracción, 5 fracciones/semana). - Posteriormente, RE y braquiterapia de baja tasa (LDR-BRQ). - A partir de 1997, se sustituyó la baja tasa por alta tasa (HDR-BRQ) con iridio 192.</p> <p><b>Tratamiento recibido por los pacientes</b></p> <table border="1" data-bbox="295 1003 746 1115"> <thead> <tr> <th></th> <th>RTE sola</th> <th>RTE + Braqu.</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1991-1996</td> <td>9 (39%)</td> <td>17 (47%)</td> <td>26 (44%)</td> </tr> <tr> <td>1997-2004</td> <td>14 (61%)</td> <td>19 (53%)</td> <td>33 (56%)</td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td><b>23 (39%)</b></td> <td><b>36 (61%)</b></td> <td><b>59 (100%)</b></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="295 1149 746 1288"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dosis RE (Gy)</th> <th>Dosis Braquit. (Gy)</th> <th>Dosis total (Gy)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RTE sola</td> <td>64 (60-72) Gy</td> <td>0</td> <td>64 (60-72) Gy</td> </tr> <tr> <td>RTE + braqu.</td> <td>60 (48-64)</td> <td>LDR: 5Gyx2 HDR: 3Gyx3</td> <td>69 (59-73)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Braquiterapia:</b> Administrada 3-5 días post-RTE en 36/59 pacientes (61%): - LDR: 19 pac. - HDR: 17 pac.</p> <p>LDR: Dosis total de 10 Gy, administrada a una dosis de 5 Gy, una vez por semana. HDR: Dosis total de 9 Gy, administrada a una dosis de 3 Gy, dos veces por semana, excepto en los dos primeros casos que se administró una dosis de (5 Gyx2 veces).</p>		RTE sola	RTE + Braqu.	Total	1991-1996	9 (39%)	17 (47%)	26 (44%)	1997-2004	14 (61%)	19 (53%)	33 (56%)	<b>Total</b>	<b>23 (39%)</b>	<b>36 (61%)</b>	<b>59 (100%)</b>		Dosis RE (Gy)	Dosis Braquit. (Gy)	Dosis total (Gy)	RTE sola	64 (60-72) Gy	0	64 (60-72) Gy	RTE + braqu.	60 (48-64)	LDR: 5Gyx2 HDR: 3Gyx3	69 (59-73)	<p><b>Supervivencia y control local</b></p> <table border="1" data-bbox="975 349 1484 645"> <thead> <tr> <th></th> <th>RTE sola (n=23)</th> <th>RTE + Braqu. (n=36)</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Resp. Completa</b></td> <td>20 (87%)</td> <td>32 (89%)</td> <td>52 (88%)</td> </tr> <tr> <td><b>Resp. Parcial</b></td> <td>3 (13%)</td> <td>4 (11%)</td> <td>7 (12%)</td> </tr> <tr> <td><b>Recidivas totales</b></td> <td>9 (39%)</td> <td>7 (19%)</td> <td>16 (27%)</td> </tr> <tr> <td>  Rec. locorregionales</td> <td>8 (35%)</td> <td>6 (17%)</td> <td>14 (24%)</td> </tr> <tr> <td><b>Muertes relac. con tto.</b></td> <td>1 (4%)</td> <td>2 (6%)</td> <td>3 (5%)</td> </tr> <tr> <td><b>Supervivencia</b></td> <td>6 (26)</td> <td>20 (56%)</td> <td>26 (44%)</td> </tr> <tr> <td><b>Mortalidad específica</b></td> <td>9</td> <td>5</td> <td>14 (24%)</td> </tr> <tr> <td><b>Mortalidad por enf. intercurrentes</b></td> <td>8</td> <td>11</td> <td>19 (32%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Supervivencia media (todos los pacientes): 39 meses (6-145)</p> <p>De los 17 muertos en el grupo RTE sola, 9 fallecieron por la enfermedad y 8 por patología intercurrente. De los 16 muertos en el grupo RTE + braquiterapia, 5 fallecieron por la enfermedad y 11 por patología intercurrente.</p> <p><b>SG, SCE y SLR a los 5 años.</b></p> <table border="1" data-bbox="975 817 1484 1019"> <thead> <tr> <th></th> <th>Global</th> <th>RTE sola</th> <th>RTE + Braqu.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Supervivencia global</b></td> <td>52% (38-65)</td> <td>32 % (13-52)</td> <td>67 % (50-83)</td> </tr> <tr> <td><b>Supervivencia causa-específica</b></td> <td>76% (64-88)</td> <td>62 % (39-85)</td> <td>86 % (75-96)</td> </tr> <tr> <td><b>Sup. Libre de recidiva</b></td> <td>46% (34-59)</td> <td>28 % (10-47)</td> <td>59 % (42-75)</td> </tr> <tr> <td><b>Control locorregional</b></td> <td>--</td> <td>66 % (48-84)</td> <td>81 % (67-95)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Factores pronósticos</b> Análisis univariante: - De control locorregional: longitud del tumor (p=0,01), método de radioterapia (p=0,10) y dosis total (p=0,07). - De supervivencia causa-específica: género (p=0,09), longitud del tumor (p=0,06), y método de radioterapia (p=0,04). Análisis multivariante: - De control locorregional: longitud del tumor (p=0,01). - De supervivencia causa-específica: método de radioterapia (p=0,07).</p> <p><b>Efectos adversos tardíos</b></p> <table border="1" data-bbox="975 1294 1484 1675"> <thead> <tr> <th></th> <th>RTE sola (n=23)</th> <th>RTE + Braqu. (n=36)</th> <th>Total (n=59)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Grado ≥2</b></td> </tr> <tr> <td><b>Pericarditis</b></td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (3%)</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td><b>Fallo cardíaco</b></td> <td>1 (4%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td><b>Derrame pleural</b></td> <td>1 (4%)</td> <td>1 (3%)</td> <td>2 (3%)</td> </tr> <tr> <td><b>Neumonitis</b></td> <td>1 (4%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td><b>Hueso</b></td> <td>1 (4%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td><b>Esófago</b></td> <td>0 (0%)</td> <td>5 (14%)</td> <td>5 (8%)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Grado ≥3</b></td> </tr> <tr> <td><b>Pericarditis</b></td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td><b>Fallo cardíaco</b></td> <td>1 (4%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td><b>Derrame pleural</b></td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td><b>Neumonitis</b></td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td><b>Hueso</b></td> <td>1 (4%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td><b>Esófago</b></td> <td>0 (0%)</td> <td>2 (6%)</td> <td>2 (3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Conclusiones</b> Para los autores, la combinación de la braquiterapia con la radioterapia externa, podría ser una de las opciones de tratamiento del cáncer de esófago submucoso inoperable debido al control local y a la probabilidad de supervivencia.</p>		RTE sola (n=23)	RTE + Braqu. (n=36)	Total	<b>Resp. Completa</b>	20 (87%)	32 (89%)	52 (88%)	<b>Resp. Parcial</b>	3 (13%)	4 (11%)	7 (12%)	<b>Recidivas totales</b>	9 (39%)	7 (19%)	16 (27%)	Rec. locorregionales	8 (35%)	6 (17%)	14 (24%)	<b>Muertes relac. con tto.</b>	1 (4%)	2 (6%)	3 (5%)	<b>Supervivencia</b>	6 (26)	20 (56%)	26 (44%)	<b>Mortalidad específica</b>	9	5	14 (24%)	<b>Mortalidad por enf. intercurrentes</b>	8	11	19 (32%)		Global	RTE sola	RTE + Braqu.	<b>Supervivencia global</b>	52% (38-65)	32 % (13-52)	67 % (50-83)	<b>Supervivencia causa-específica</b>	76% (64-88)	62 % (39-85)	86 % (75-96)	<b>Sup. Libre de recidiva</b>	46% (34-59)	28 % (10-47)	59 % (42-75)	<b>Control locorregional</b>	--	66 % (48-84)	81 % (67-95)		RTE sola (n=23)	RTE + Braqu. (n=36)	Total (n=59)	<b>Grado ≥2</b>				<b>Pericarditis</b>	0 (0%)	1 (3%)	1 (2%)	<b>Fallo cardíaco</b>	1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	<b>Derrame pleural</b>	1 (4%)	1 (3%)	2 (3%)	<b>Neumonitis</b>	1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	<b>Hueso</b>	1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	<b>Esófago</b>	0 (0%)	5 (14%)	5 (8%)	<b>Grado ≥3</b>				<b>Pericarditis</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Fallo cardíaco</b>	1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	<b>Derrame pleural</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Neumonitis</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>Hueso</b>	1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	<b>Esófago</b>	0 (0%)	2 (6%)	2 (3%)
		RTE sola	RTE + Braqu.	Total																																																																																																																																														
1991-1996	9 (39%)	17 (47%)	26 (44%)																																																																																																																																															
1997-2004	14 (61%)	19 (53%)	33 (56%)																																																																																																																																															
<b>Total</b>	<b>23 (39%)</b>	<b>36 (61%)</b>	<b>59 (100%)</b>																																																																																																																																															
	Dosis RE (Gy)	Dosis Braquit. (Gy)	Dosis total (Gy)																																																																																																																																															
RTE sola	64 (60-72) Gy	0	64 (60-72) Gy																																																																																																																																															
RTE + braqu.	60 (48-64)	LDR: 5Gyx2 HDR: 3Gyx3	69 (59-73)																																																																																																																																															
	RTE sola (n=23)	RTE + Braqu. (n=36)	Total																																																																																																																																															
<b>Resp. Completa</b>	20 (87%)	32 (89%)	52 (88%)																																																																																																																																															
<b>Resp. Parcial</b>	3 (13%)	4 (11%)	7 (12%)																																																																																																																																															
<b>Recidivas totales</b>	9 (39%)	7 (19%)	16 (27%)																																																																																																																																															
Rec. locorregionales	8 (35%)	6 (17%)	14 (24%)																																																																																																																																															
<b>Muertes relac. con tto.</b>	1 (4%)	2 (6%)	3 (5%)																																																																																																																																															
<b>Supervivencia</b>	6 (26)	20 (56%)	26 (44%)																																																																																																																																															
<b>Mortalidad específica</b>	9	5	14 (24%)																																																																																																																																															
<b>Mortalidad por enf. intercurrentes</b>	8	11	19 (32%)																																																																																																																																															
	Global	RTE sola	RTE + Braqu.																																																																																																																																															
<b>Supervivencia global</b>	52% (38-65)	32 % (13-52)	67 % (50-83)																																																																																																																																															
<b>Supervivencia causa-específica</b>	76% (64-88)	62 % (39-85)	86 % (75-96)																																																																																																																																															
<b>Sup. Libre de recidiva</b>	46% (34-59)	28 % (10-47)	59 % (42-75)																																																																																																																																															
<b>Control locorregional</b>	--	66 % (48-84)	81 % (67-95)																																																																																																																																															
	RTE sola (n=23)	RTE + Braqu. (n=36)	Total (n=59)																																																																																																																																															
<b>Grado ≥2</b>																																																																																																																																																		
<b>Pericarditis</b>	0 (0%)	1 (3%)	1 (2%)																																																																																																																																															
<b>Fallo cardíaco</b>	1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)																																																																																																																																															
<b>Derrame pleural</b>	1 (4%)	1 (3%)	2 (3%)																																																																																																																																															
<b>Neumonitis</b>	1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)																																																																																																																																															
<b>Hueso</b>	1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)																																																																																																																																															
<b>Esófago</b>	0 (0%)	5 (14%)	5 (8%)																																																																																																																																															
<b>Grado ≥3</b>																																																																																																																																																		
<b>Pericarditis</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)																																																																																																																																															
<b>Fallo cardíaco</b>	1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)																																																																																																																																															
<b>Derrame pleural</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)																																																																																																																																															
<b>Neumonitis</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)																																																																																																																																															
<b>Hueso</b>	1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)																																																																																																																																															
<b>Esófago</b>	0 (0%)	2 (6%)	2 (3%)																																																																																																																																															

