

TERAPIA FOTODINÁMICA

EN CÁNCER DE LA PIEL

JORGE CASTRO GARCÍA¹, NILYAN RINCÓN DURAN¹, MANUEL GORDON PARRA², ARÍSTIDES MARCANO OLAIZOLA², LILL ARANGUREN²

¹ HOSPITAL ONCOLÓGICO "PADRE MACHADO", SERVICIO DE CIRUGÍA PLÁSTICA, CARACAS – VENEZUELA ² CENTRO DE FÍSICA, LABORATORIO DE ÓPTICA CUÁNTICA, I.V.I.C. SAN ANTONIO DE LOS ALTOS, EDO. MIRANDA – VENEZUELA
TRABAJO GANADOR PREMIO DR. ALEJANDRO CALVO LAIRET. 2006

RESUMEN

OBJETIVOS: Trabajo prospectivo, evaluando respuesta terapéutica de carcinomas basocelulares de piel sometidos a terapia fotodinámica. **MÉTODOS:** Analizan secuelas, resultado del efecto terapéutico, método utilizado, variables más comunes relacionadas con respuesta a tratamiento aparición de recidiva local. Se incluyen, pacientes con carcinomas basocelulares de piel, diagnosticados histológicamente, único o múltiples, susceptibles de tratamiento quirúrgico, sin discriminación de edad, sexo localización de lesión, a quienes se inyectó vía endovenosa fotosensibilizador: radachlorin, r 1 mg/kg; después de 1 y 2 horas, se iluminó zona o zonas tumorales con Láser Diodo ML-SP662, dosis 100-500 J/cm². Se controló efecto de tratamiento: a) Durante primeros minutos; b) Luego a 6 horas; c) 24 horas; d) 148 horas; e) la 1^{era} semana; f) semanalmente hasta cumplir 8 semanas; g) Trimestral por 2 años, y h) Finalmente semestral. **RESULTADOS:** Se trataron 106 lesiones en 23 pacientes, se obtuvo respuesta favorable en todos los casos tratados, con desaparición de cualquier evidencia clínica del o los tumores, lo cual se comprobó histopatológicamente, 1 queratosis actínica no presentó respuesta y 1 caso voluminoso de carcinoma basocelular presentó una respuesta parcial, la cual se completó con nuevo tratamiento, 1 caso de lesión en el párpado inferior derecho se trató inadecuadamente por no tolerar el paciente el procedimiento con anestesia local, se repitió el tratamiento con anestesia general y desapareció la lesión demostrando esto histopatológicamente. **CONCLUSIONES:** Los pacientes no presentaron complicaciones atribuibles al tratamiento y permanecen en control sin evidencia de enfermedad oncológica.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de piel, carcinoma basocelular, terapia fotodinámica.

Recibido: 15/06/2006 Revisado: 10/07/2006
Aceptado para Publicación: 16/10/2006

SUMMARY

OBJECTIVE: These are prospective work evaluate therapeutic response of basal cell cancer of skin with using photodynamic therapy. **METHODS:** Analyzed therapeutic effect, method used, late effect, results of treatment, variables more common in relation with treatment and apparition of local recurrence. Included patients with basal cell carcinoma of the skin with histological diagnosis, unique or multiple available to surgical treatments selected without discrimination of age, sex and lesion locations, who were injections with Radachlorin doses 1 mg/kg after waiting for 1 to 2 hours a red light illumination was performed doses of 100-500 J/cm² with Laser Diodo ML-SP662. Controlled therapeutic effect a) During the first minutes b) after 6 hours c) To 24 hours d) To 148 hours e) To the first week f) Weekly to 8 weeks g) Trimester for 2 years. h) Finally semester. **RESULTS:** We treat 106 lesions in 23 patients no side effects were reported, all the lesions responded to the treatment without evidence of tumours clinical and histological corroborated, 1 actinic queratosis do not response and in 1 bulky basocelular carcinoma obtained a partial responses completed with new treatment. In 1 cases of lesion in the inferior right eyelid the treatment were inadequate for poor patient tolerance with local anaesthesia we repeat the treatment with general anaesthesia with good results and disappear of the lesion verify histopathological. **CONCLUSIONS:** The patients do not presented complications to the treatment and they are in control without evidence of oncology disease.

KEY WORDS: Skin cancer, basocelular carcinoma, photodynamic therapy.

Correspondencia: Dr. Jorge Castro G.
Hospital Oncológico Padre Machado. Servicio de
Cirugía Plástica. Calle Alejandro Calvo Lairet, El
Cementerio Caracas. Venezuela
E-mail: jcastro@movistar.net.ve

INTRODUCCIÓN

El tipo de cáncer que afecta más frecuentemente al ser humano es el cáncer de la piel. La incidencia mundial ha estado en aumento en proporción epidémica siendo la exposición a la luz solar la causa principal relacionada con su aparición, a pesar de que estos tumores pueden desarrollarse en zonas del cuerpo protegidas de la radiación solar, tales como los genitales y las extremidades inferiores⁽¹⁻³⁾.

Otras causas conocidas del cáncer de la piel no-melánico son: exposición a las radiaciones ultravioletas y a las radiaciones ionizantes, exposición a hidrocarburos, el virus papiloma humano, el tabaquismo, la irritación crónica y la ulceración de la piel (por ejemplo, úlceras de decúbito). Recientemente se ha descrito la exposición crónica al arsénico como causante de cáncer basocelular⁽⁴⁾. Además los pacientes inmunocomprometidos tienen una incidencia mucho más alta de cáncer de piel no melánico⁽⁴⁻⁶⁾.

En nuestro país representa un problema de salud pública; sin embargo, por el sub-registro existente y por la falta de un adecuado sistema de estadísticas médicas nacionales, las cifras que manejamos no son representativas de la realidad.

Probablemente lo que ocurre, incluso mundialmente, es que la mayoría de los carcinomas basocelulares y carcinomas epidermoides, se diagnostican y se tratan de forma ambulatoria en los consultorios médicos y no pasan a engrosar los registros de tumores de los hospitales, además de no constituir una enfermedad de denuncia obligatoria⁽³⁾.

El tipo histológico más frecuente de cáncer de la piel es el carcinoma basocelular, el cual alcanza el 60 % de frecuencia en el Hospital Oncológico "Padre Machado". En EE.UU ocupa

el 75 % de los cánceres de piel no-melanoma y casi 1/4 de los cánceres diagnosticados en ese país⁽⁵⁾; le siguen en frecuencia: el carcinoma epidermoide con 30 %, el melanoma maligno con 5 % y otros carcinomas de la piel con 5 % (Sarcoma de Kaposi, tumores de anexos dérmicos, carcinoma sebáceo, neoplasias vasculares, etc.⁽⁵⁻⁷⁾). En una publicación asiática reciente, fueron estudiados 2 879 pacientes quienes presentaron 3 186 lesiones diagnosticadas como cánceres de la piel no-melánicos, 2 062 lesiones el 64 % fueron carcinomas basocelulares (CBC) y 746 lesiones el 23 % resultaron carcinomas epidermoides⁽⁸⁾.

El CBC, está caracterizado por un crecimiento lento, inicialmente se encuentra localizado pasando posteriormente a infiltrar los tejidos adyacentes al tumor, causando una extensa destrucción tisular. Aunque las metástasis son extremadamente raras, su incidencia varía entre el 0,0028 % y el 0,1 %, y se presenta principalmente en lesiones de la cabeza y el cuello⁽⁹⁾, las cuales no siendo tratadas adecuadamente pueden tener un desenlace fatal. Usualmente se presentan múltiples lesiones en el mismo paciente lo cual constituye un reto para el médico tratante.

Dado que el presente estudio clínico sobre el tratamiento fotodinámico del cáncer de la piel, será desarrollado, con exclusividad sobre el CBC, en lo sucesivo nos referiremos en todos los aspectos a este tipo histopatológico de cáncer de la piel.

El CBC, epiteloma de células basales o basalioma, es un tumor maligno que se desarrolla a partir de las células de la capa basal de la epidermis y sus anexos; habitualmente se presenta clínicamente como un nódulo de crecimiento lento, de color rosado, en ocasiones translúcido que asemeja una "gota de cera", con telangiectasias superpuestas. La ulceración puede acompañar al crecimiento tumoral y la presencia de melanina puede darle un aspecto negruzco, similar al de los melanomas. Crece

lentamente durante muchos años, invade por contiguidad a los tejidos vecinos, destruyendo: labios, párpados, nariz, oreja, dependiendo de su localización y la falta de tratamiento adecuado. Otra forma clínica de CBC es el morfeiforme, el cual se presenta como una placa esclerosa, plana, de tamaño variable con telangiectasias, infiltra agresivamente y de forma subclínica. Hay una variante multicéntrica del CBC que aparece en tronco y extremidades principalmente, aunque puede aparecer en la cabeza y el cuello, y se presenta como una placa rosada de borde infiltrado y traslúcido, áreas atróficas y pigmentadas aparecen donde la lesión ha cicatrizado, un crecimiento radiado precoz es el responsable del gran tamaño de estos tumores. Otro tipo histológico de CBC es el que presenta un componente escamoso (carcinoma basoescamoso o metatípico) el cual es más agresivo, tiene una alta incidencia de recidiva local después del tratamiento y un aumento de la incidencia de metástasis la cual alcanza 9,7 %⁽⁹⁾. Es oportuno mencionar el síndrome del Nevus Basocelular, una enfermedad heredada de forma autosómica dominante, caracterizada por la aparición a temprana edad, entre la pubertad y los 35 años de múltiples CBC en piel, acompañados de muescas en planta de pies y palma de manos, quistes ováricos, deformidades esqueléticas; recientemente se describió como un nuevo componente del síndrome un leiomioma primario de ovario. Este síndrome presenta un reto al enfoque terapéutico del CBC^(10,11).

Para una clasificación ideal del CBC, deberían correlacionarse: los subtipos histológicos con la conducta clínica y los requerimientos terapéuticos; desafortunadamente, tal clasificación aún no está disponible. En la actual era posgenómica, se están acumulando y archivando datos genómicos para su análisis y uso en la práctica clínica. El conocimiento de la patología molecular del CBC ha aumentado por el reciente descubrimiento de la liberación de la vía señalada por el Hedgehog

(Hh), una clave del patrón embriológico, que parece ser fundamental para el crecimiento tumoral. Un aspecto desconocido es cómo se relaciona la mutación del TP53 con alteraciones de la vía noHh⁽¹²⁾. Otros estudios revelan que la agresividad de los diferentes tipos de CBC, está relacionada al factor de crecimiento endotelial vascular entre varios de ellos^(13,14).

Los CBC deben clasificarse clínicamente y patológicamente, de acuerdo a la clasificación TNM, la clasificación clínica y la patológica es la misma, sólo se antepone c o p para cada tipo (cTNM o pTNM); no aplicable para: párpados, vulva o pene⁽⁶⁻⁹⁾.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

El diagnóstico histológico es indispensable para establecer el tratamiento preciso, y es la toma de un fragmento de la lesión clínica, que incluya tumor y piel que suponemos sana, la forma más adecuada de hacerlo; debe ser una muestra suficiente y representativa de la lesión, deben evitarse costras y material necrótico se tomarán tantas muestras como sea necesario de la misma lesión y se tomarán muestras de todas las lesiones sospechosas de tumor, así como para establecer un diagnóstico diferencial⁽¹⁴⁾.

Una vez establecido el diagnóstico, es preciso determinar la extensión de la enfermedad con exactitud, nos valemos de: radiología simple, ultrasonido el cual puede precisar la profundidad de invasión, tomografía computada, imagen por resonancia magnética, P.E.T., tomografía con marcadores, etc., escogiendo de esta manera la mejor opción terapéutica.⁽¹⁵⁾

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección para el CBC es la extirpación quirúrgica amplia de la lesión con un margen de tejido sano que puede variar entre 5 mm y 1 cm, de acuerdo a la localización del

Clasificación TNM

Nomenclatura	Descripción
T	Tumor primario
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor
T2	Tumor mayor de 2 cm, pero menor de 5 cm en su diámetro mayor
T3	Tumor mayor de 5 cm en su diámetro mayor
T4	Tumor que invade estructuras profundas extradérmicas (cartílago, músculo esquelético o hueso)

Nota: en caso de múltiples lesiones simultáneas, el tumor con la mayor T es el que dará la clasificación; el número de lesiones separadas deberá expresarse entre paréntesis, por ejemplo, T2⁽⁵⁾.

Nomenclatura	Descripción
NX	Nódulos linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay nódulos linfáticos regionales metastásicos
N1	Hay nódulos linfáticos regionales metastásicos

Nódulos linfáticos regionales (N)**Metástasis a distancia (M)**

Nomenclatura	Descripción
MX	Metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia demostradas

Clasificación por Estadios**Estadios**

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	cualquier T	N1	M0
Estadio IV	T4	N0	M0
	cualquier T	cualquier N	M1

Grado histológico debe ser determinado, y se expresa (G):

Nomenclatura	Descripción
GX	El grado histológico no puede ser evaluado
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobrementemente diferenciado
G4	Indiferenciado

El tipo de piel del paciente debe ser clasificado de acuerdo a la clasificación de Fitzpatrick: ⁽¹³⁾

Tipo de piel Fitzpatrick

Tipo de piel	Color	Reacción al Sol
I	Muy blanca, pecosa	Quemaduras siempre
II	Blanca	Quemaduras frecuentes
III	Blanca o aceitunado	Quemaduras ocasionales
IV	Marrón	Quemaduras raras veces
V	Marrón oscuro	Quemaduras muy raras
VI	Negro	Quemaduras nunca

tumor. Esta modalidad de tratamiento tiene una tasa de curabilidad que sobrepasa el 96 % en lesiones de 5 mm o menos; algunos autores reportan hasta 98 % de extirpación total de las lesiones de 2 cm o menos⁽¹⁾; tiene la cualidad de proporcionar una pieza quirúrgica que al ser estudiada histopatológicamente, puede demostrar si los márgenes de resección son adecuados y la lesión fue extirpada en su totalidad, además al reconstruir de manera inmediata el defecto quirúrgico ocasionado, la recuperación del paciente es más rápida. Márgenes positivos en especial en región nasal y perioral, unido al subtipo histológico morfeiforme, es igual a una incidencia de recidiva local del 26 %, cuando los márgenes están libres se encuentra una recidiva del 14 %.

Es importante destacar que los pacientes tratados aún con márgenes negativos, necesitan un adecuado seguimiento. Compartimos en nuestra experiencia que la recidiva, cuando se va a presentar, lo hace en los primeros 2 años⁽¹⁸⁻²⁵⁾.

Existen otras alternativas de tratamiento: curetaje y electrodissección, muy usadas por dermatólogos, indicada sólo en lesiones de 2 mm o menos, no debe considerarse esta posibilidad terapéutica en sitios de alta posibilidad de recidiva local como son párpados, nariz, labios, orejas, cráneo, la región temporal y planos de fusión embriológicos como son el surco nasogeniano, la región preauricular, etc.

La radioterapia tiene la ventaja de mantener las estructuras intactas, se reserva para pacientes ancianos y aquellos en los cuales no se puede

realizar ningún tratamiento quirúrgico, tiene una tasa de curabilidad reportada de 90 % a 95 % en 5 años⁽²⁹⁾.

La criocirugía es aceptada como tratamiento adecuado del CBC en lesiones menores de 2 cm con una tasa de curabilidad entre el 97 % y 98 %, no está indicada en lesiones del cuero cabelludo, ni en lesiones que invaden el periostio, pacientes con discrasias sanguíneas, disglobulinemia, intolerancia al frío, enfermedades autoinmunes, o aquellos que estén recibiendo terapia inmunosupresiva, o diálisis renal, no deben ser sometidos a criocirugía⁽⁵⁾.

El láser CO₂, vaporiza las lesiones con gran ventaja sobre la electrodissección por el poco sangrado, tiene la desventaja de no permitir el estudio de la pieza operatoria, se usa en caso de lesiones múltiples concomitantes.

Interferón intralesional en CBC reporta una tasa de curabilidad cercana al 81 % en 1 año de control, presenta muchos efectos secundarios como son: fiebre, malestar general, escalofríos, leucopenia transitoria y prurito en el lugar de la inyección⁽²⁷⁾.

Retinoides, la experiencia con el uso de esta modalidad terapéutica en caso del síndrome del Nevus Basocelular, ha habido regresión de CBC con el uso de retinoides a altas dosis, pero los efectos secundarios han limitado su uso⁽²⁷⁾.

La quimioterapia se reserva para la enfermedad diseminada, con metástasis a distancia, las metástasis regionales se controlan con cirugía sola o combinada con radioterapia.

Mención especial merece la cirugía micrográfica de Mohs, la cual permite verificar histológicamente la extirpación completa del tumor, conservando el máximo de tejido sano; se reserva para lesiones extensas, penetrantes, recidivantes, morfeiformes, de alto riesgo, y en aquellos lugares donde es imperativo la conservación de tejido. Los cortes por congelación seriados, teñidos con hematoxilina-eosina, ofrecen suficiente seguridad en la determinación de células de CBC durante la

cirugía de Mohs, sin embargo, la tinción adicional mediante inmunohistoquímica, usando un anticuerpo monoclonal contra la citoqueratina, ayuda a eliminar entre el 2 % y 5 % de recidiva local que se reporta con este método, que combina la cirugía con el estudio histopatológico inmediato de las diferentes piezas operatorias que se extirpan sucesivamente. Tiene la desventaja de ocupar mucho tiempo de cirugía, histopatólogo y personal, además no siempre es posible armar el equipo de trabajo⁽¹⁹⁻²³⁾.

Nuevas modalidades en el tratamiento del CBC incluyen 5-Fu y citoquinas intralesionales y más recientemente, terapia fotodinámica y crema de imiquimod al 5 %.

La terapia fotodinámica consiste en aplicar al paciente tópicamente sobre la lesión, un fotosensibilizador, el más usado es el ácido 5 Amino Levulínico el cual se convierte en el organismo en la protoporfirina IX, la cual al ser iluminada produce la reacción fotodinámica; varias fuentes de luz coherente (láser) se usan y falta por establecerse: la irradiación óptima enfermedad-específica, la longitud de onda y la dosis total⁽²⁴⁻²⁶⁾. La aplicación tópica de crema de imiquimod al 5 %, el cual es un modificador de la respuesta inmune utilizado inicialmente en el tratamiento de verrugas ano genitales, induce la producción de citoquinas y aumenta la actividad citolítica mediada por células o bien drogas antivirales como el ciclofavir un nucleótido de la purina análogo de la deoxicidina, en el tratamiento del CBC, están en etapa experimental clínica y necesitan seguimiento más prolongado para valorar la eficacia y la seguridad del tratamiento⁽²⁸⁻³⁶⁾.

El tratamiento del cáncer de la piel con sustancias cáusticas como el cloruro de zinc, extractos de zumos de origen vegetal y sustancias de origen mineral, no debe realizarse ya que su eficacia no está comprobada, el contenido de dichas sustancias no es controlado y su uso puede traer consecuencias graves⁽³⁷⁾.

El uso de tratamientos alternos a la extirpación quirúrgica de un tumor de la piel, con el consecuente defecto quirúrgico que es necesario reparar, nos hace buscar nuevos métodos poco o no invasivos, para garantizar al paciente una curabilidad cercana al 100 %.

La terapia fotodinámica en el tratamiento del cáncer de la piel, que presentamos, es relativamente reciente, utiliza un fotosensibilizador inyectado por vía intravenosa, que se acumula selectivamente en las células malignas las cuales al ser iluminadas con una luz de determinada longitud de onda, ocasiona la necrosis celular, el desarrollo de un nuevo fotosensibilizador (Radachlorin) y una nueva fuente de luz (diodo-láser), le da una perspectiva halagadora al tratamiento fotodinámico del cáncer de la piel, en particular al leer el trabajo clínico reportado por autores rusos en donde encuentran 100 % de regresión total de los tumores de la piel, particularmente en el carcinoma basocelular⁽³⁹⁾.

Dada la alta incidencia del CBC en el mundo y particularmente en Venezuela, por razones climatológicas y geográficas entre otras, el procedimiento descrito además de necesario promete ser una alternativa válida al tratamiento del CBC.

MÉTODOS

Se escogieron para el estudio pacientes con CBC, único o múltiples, de todas las formas clínicas, diagnosticados histológicamente como tales y que eran susceptibles de tratamiento quirúrgico curativo definitivo; sin límite de sitio anatómico de o las lesiones, edad, sexo y ocupación; que se podían trasladar al Hospital Oncológico "Padre Machado", acompañados de un familiar o persona de confianza, con las mismas condiciones exigidas para pacientes que son sometidos a tratamiento por cirugía ambulatoria: exámenes de rutina pre-operatoria, Rx tórax, evaluación cardiovascular pre-

operatoria, evaluación por neumonología si es necesaria, lo mismo que evaluación por endocrinología si se trata de un paciente diabético.

Se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de CBC, de la consulta del Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Oncológico "Padre Machado", en caso de que algún colega deseó que su paciente participara en el estudio, fue referido al Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Oncológico "Padre Machado", cuyos miembros evaluaron la posibilidad de incluirlo en el estudio, lo mismo se realizó con los pacientes provenientes de instituciones privadas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Los pacientes cumplieron los siguientes criterios para poder participar en este estudio:
 - a) Pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma basocelular, en cualquiera de sus formas clínicas, quienes sean susceptibles de tratamiento quirúrgico con criterio curativo, cualquiera sea el sitio de localización del tumor, que hayan recibido o no tratamientos previos, bien sean quirúrgicos o no; en caso de radioterapia previa si hay enfermedad activa demostrada histológicamente.
 - b) Enfermedad medible o valorable objetivamente.

No hubo límite de edad para incluir a los pacientes en el estudio, pero debieron ser capaces de tomar la decisión por sí mismos y en el caso de menores de edad, el representante legal debió autorizar, por escrito, la inclusión del paciente en el estudio.

2. Los criterios para excluir a los pacientes fueron los siguientes:

- a. Pacientes con hipersensibilidad demostrada a los fotosensibilizantes.
- b. Pacientes con historia de otro tipo de enfermedad oncológica sistémica distinta al CBC, recibiendo tratamiento local o sistémico.
- c. Pacientes con pruebas de laboratorio significativamente anormales en la línea de base que lo colocaría en una situación de riesgo inusual.
- d. Tratamiento con un fármaco experimental o no, 3 meses antes de participar en el estudio.
- e. Pacientes que por cualquier motivo (por ej: confusión, estados de debilidad, alcoholismo) no puedan cumplir los requisitos del estudio.
- f. Pacientes que a criterio del investigador, no podrían cumplir con este protocolo por motivos psiquiátricos o de alfabetización.
- g. Sobrevida estimada menor de 3 meses desde que comienza el tratamiento con el ensayo bajo supervisión clínica.

Antes de iniciar cualquier procedimiento, incluida especialmente la biopsia incisional para el diagnóstico histopatológico de la o las lesiones, se le tomaron a los pacientes fotografías de las mismas, que incluyeron las áreas vecinas, y una macrofotografía de la lesión en una relación 1 a 1, siempre con los mismos parámetros de luz, fondo, distancia lente objeto, con cámara digital de manera de archivar adecuadamente las tomas e imprimirlas y anexarlas a la historia médica general del hospital.

Se le administró a los pacientes seleccionados, el radachlorin intravenoso, a razón de 1 mg/kg, diluido en 100 cm³ de solución fisiológica lentamente en 20 minutos; la irradiación con el equipo especial Láser Diodo ML-SP 662, se llevó a cabo entre 1 y 2 horas después de la inyección, usando la técnica de radiación distante y dando una dosis total entre 100– 500J/cm².

A continuación se muestra figura que ilustra la dosis de iluminación en tiempo de acuerdo al diámetro del tumor y al margen oncológico recomendado.

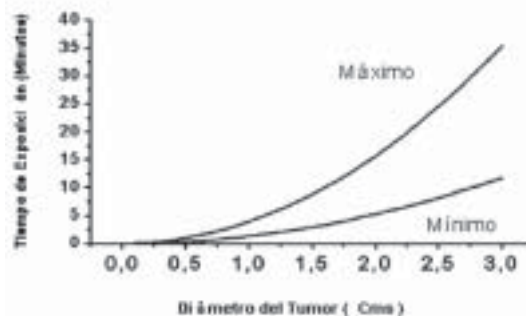


Figura 1. Gráfico de dosis Láser.

En este gráfico el diámetro del tumor sumado al margen terapéutico que consideramos suficiente: 5 mm a 1 cm, es lo que determina el tiempo de exposición, aplicaríamos al paciente la dosis máxima, la dosis mínima o mantenemos en un rango intermedio entre estos dos extremos. En particular para este estudio aplicamos siempre la dosis máxima.

El uso de anestesia local dependió del grado de tolerancia de los pacientes a la sensación de quemadura que ocasiona la iluminación con el láser.

La respuesta al tratamiento se evaluó tanto clínica como histopatológicamente, tomando una muestra (biopsia incisional) del lugar anatómico de la lesión tumoral, descrito y debidamente identificado en las secuencias fotográficas tomadas al paciente antes de incluirlo en el estudio. Previamente se tomaron fotografías de la zona del tumor tratado, con los

mismos parámetros y metodología de las tomadas antes de incluir al paciente en el protocolo.

En caso de dolor durante o posterior al tratamiento fotodinámico, se medicó a los pacientes con un AINES, a las dosis establecidas y de acuerdo a la tolerancia referida por el mismo al momento de realizarle la historia clínica completa.

Se elaboró historia médica habitual del paciente oncológico, teniéndola siempre a mano antes de incluirlo en el estudio y durante los controles para las notas del investigador; asimismo se anexa una copia de la planilla elaborada para la recolección de los datos que son el motivo de interés de este estudio.

EVENTOS ADVERSOS

Se entiende por evento adverso el desarrollo de una nueva condición médica o el deterioro de una condición pre-existente después de o durante la toma o aplicación de un tratamiento determinado. Se presentan: síntomas como dolor, lo cual está descrito en casos de terapia fotodinámica, o resultados anormales en exámenes de laboratorio, estudios radiológicos, tomografía computada resonancia magnética.

Para los fines del presente estudio, cualquier detrimento (que no se considere una falta de eficacia o debido al progreso de la enfermedad) en la condición del paciente durante el tratamiento y durante los 30 días después de aplicar la terapia fotodinámica, se consideró como un evento adverso.

Se registraron todos los eventos adversos, incluidos: descripción del evento, gravedad del mismo, duración y consecuencias las cuales deberán facilitarse junto a la evaluación del investigador sobre su relación con el tratamiento en estudio. Hay que destacar que los objetivos secundarios del estudio, son evaluar efectos secundarios del fotosensibilizador empleado en

el estudio.

RESULTADOS

Se trataron 106 lesiones en 23 pacientes, 103 lesiones fueron CBC, 2 carcinomas epidermoides concurrentes en los pacientes y 1 queratosis actínica. Del universo total de carcinomas basocelulares tratados, 103 lesiones, (100 %) 102 (98 %) de ellas presentaron una respuesta favorable, con desaparición de cualquier evidencia clínica de enfermedad oncológica, lo cual se comprobó histopatológicamente; 1 lesión voluminosa presentó una respuesta parcial reduciendo el 90 % de su volumen y desapareció totalmente al aplicar el tratamiento por segunda vez, esto se comprobó histopatológicamente, un paciente presentó respuesta parcial con reducción de la lesión en un 70 %, no ha asistido a control para nuevo tratamiento.

Un carcinoma epidermoide superficial se presentó en el dorso de la mano derecha de una paciente que tenía 4 basocelulares faciales; este epidermoide desapareció totalmente. En otro caso de carcinoma epidermoide inicialmente informado como *in situ*, se presentó en el labio superior lado derecho de un paciente masculino siendo concurrente con 4 carcinomas basocelulares faciales, persistió la enfermedad a pesar de tratarlo en 2 oportunidades, resolviéndose el caso quirúrgicamente, los 4 basocelulares tratados simultáneamente desaparecieron con la primera sesión de tratamiento.

La queratosis actínica no presentó cambios clínicos a pesar de recibir la dosis planificada en su totalidad.

Si bien el tratamiento fue tolerado por la mayoría de los pacientes, de los 23 pacientes 5 requirieron anestesia local en áreas particularmente sensibles como: nariz y párpados, un paciente se trató bajo anestesia general al

momento de extirparle un quiste mesentérico (caso del síndrome de Gorlin o síndrome del Nevus Basocelular), otro paciente requirió anestesia general al no tolerar el tratamiento a pesar de usar anestesia local y anestesia tópica para una lesión del párpado inferior y persistir el tumor; en la segunda sesión la respuesta fue total y desapareció la lesión, esto se comprobó histopatológicamente.

De los 103 carcinomas basocelulares tratados, 4 respondieron parcialmente y fue necesario tratarlos por segunda vez a 3 de ellos, desapareciendo la lesión totalmente, comprobado histológicamente, un paciente con respuesta parcial espera nueva sesión, un paciente recibió tratamiento en 3 oportunidades por persistencia del tumor en el área nasal, actualmente, sin evidencia clínica de enfermedad, la biopsia de seguridad reportó sin evidencia de patología oncológica.

La respuesta al tratamiento se evaluó tanto clínica como histopatológicamente, tomando una muestra (biopsia incisional) del lugar anatómico de la lesión tumoral descrito y debidamente identificado en las secuencias fotográficas tomadas al paciente antes de incluirlo en el estudio. Previamente se tomaron fotografías de la zona del tumor tratado, con los mismos parámetros y metodología de las tomadas antes de incluir al paciente en el protocolo.

A continuación podremos apreciar en secuencias fotográficas, la respuesta al tratamiento de algunos de los pacientes seleccionados; escogimos las lesiones más representativas y aquellas en las cuales podemos apreciar adecuada y objetivamente los efectos locales del tratamiento y la evolución de estos con sus secuelas:



Figura 2a. Paciente femenina 79 años con carcinoma basocelular nasogeniano derecho T2, antes del tratamiento.



Figura 2b. Paciente 8 días posteriores al tratamiento: edema y necrosis.



Figura 2c. Paciente 8 semanas posteriores al tratamiento: cicatrizando.

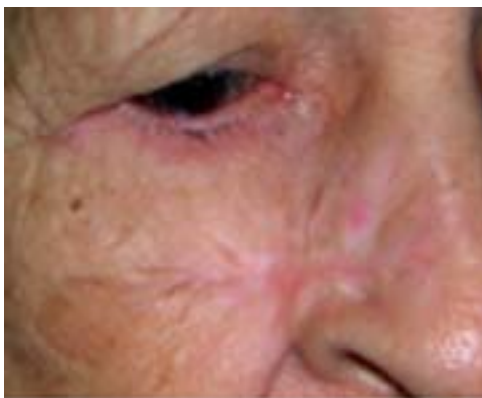


Figura 2d. Paciente 14 meses posteriores al tratamiento: cicatriz poco aparente.



Figura 3c. Paciente 8 semanas postratamiento: cicatriz atrófica.



Figura 3a. Paciente femenina de 73 años portadora de carcinoma basocelular T1 en punta nasal, antes del tratamiento.

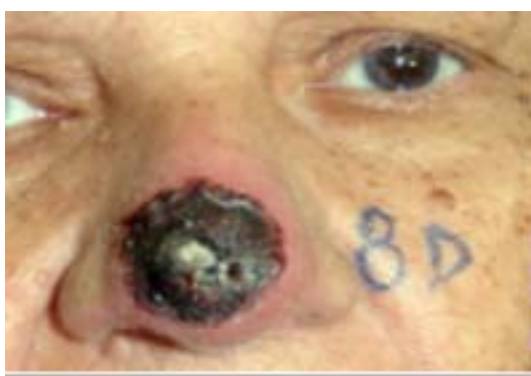


Figura 3b. Paciente 8 días posteriores al tratamiento: edema y necrosis.



Figura 4a. Paciente masculino con 3 carcinomas basocelulares T1 (3) en tronco anterior, 8 días posteriores al tratamiento: necrosis y secreción.



Figura 4c. Paciente 5 semanas posteriores al tratamiento: cicatrices atróficas.



Figura 5a. Paciente femenina de 50 años de edad portadora de carcinoma basocelular recidivante en párpado inferior derecho, antes del tratamiento.



Figura 5b. Un acercamiento de la lesión.



Figura 5c. Paciente 5 semanas posteriores al tratamiento: edema.

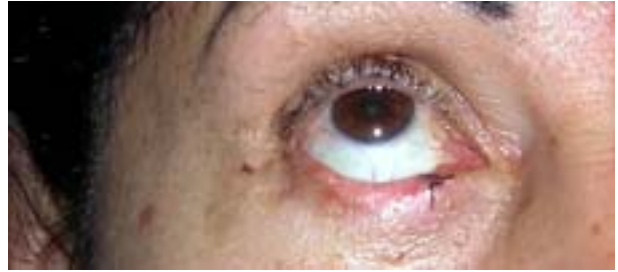


Figura 5d. Paciente 5 meses posteriores al tratamiento (acercamiento) nótese el punto de sutura de la biopsia de comprobación

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Por tratarse de un estudio prospectivo a fin de evaluar los resultados de un tratamiento aplicado, el análisis estadístico que realizamos es descriptivo. El 52 % de los pacientes fueron masculinos y el 48 % femeninos, no hay una diferencia estadísticamente significativa

La incidencia por sexo masculino 59 % y femenino 41 %, es muy similar estadísticamente, lo cual se está apreciando en la práctica clínica actual.

El rango de edad de mayor incidencia en hombres fue entre 60 y 79 años, con el 92 % de los casos.

El rango de edad de mayor incidencia en mujeres fue entre 50 y 79 años, donde se vieron el 91 % de los casos. Para el sexo femenino las lesiones aparecieron en un rango de edad menor al masculino, es decir, aparecieron más tempranamente.

La mayoría de los pacientes presentaron piel tipo II, III y IV, el 96 % de los casos.

Si bien se presentaron más lesiones en los pacientes con piel tipo II 42 lesiones (40 %) en 10 pacientes; se trataron 48 lesiones (45 %) en 12 pacientes con piel tipos III y IV, las cuales se supone tienen mayor tolerancia al daño solar causante de la aparición de este tipo de tumor;

esto podría interpretarse como que no es tal la resistencia al daño actínico, si la intensidad de los rayos solares ha aumentado considerablemente por factores ambientales como la desaparición de la capa de ozono o bien ha existido una prolongada exposición a la luz solar por parte de los pacientes.

De las 106 lesiones tratadas la mayoría se presentó en cara y cuero cabelludo (67 %); en el tronco se presentaron 19 lesiones para un 18 %; y en las extremidades se presentaron 16 lesiones para un 15 %. Esto se compagina con las estadísticas presentadas en la literatura médica por ser estas áreas anatómicas más expuestas a la luz solar. El tamaño de tumor que se presentó con mayor frecuencia fue el T1, 78 lesiones (73 %), de las cuales 36 lesiones (34 %) se presentaron en piel tipo II. En la piel tipo III y IV se presentaron 30 lesiones T1.

53 lesiones (50 %) se trataron sin ningún tipo de anestesia, siendo bien tolerado por los pacientes; 34 % de las lesiones se trataron utilizando anestesia local y el 16 % bajo anestesia general. Y el 65 % de las lesiones tratadas habían recibido tratamiento previamente.

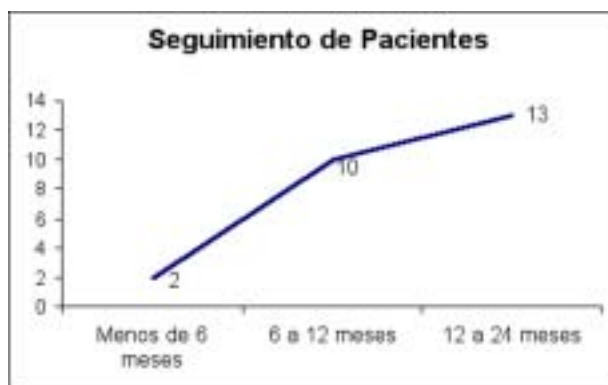


Figura 6.

La respuesta al tratamiento fue del 98,11 % de las lesiones las cuales se erradicaron en su totalidad. El 73 % de las lesiones cicatrizaron a las 8 semanas. El 62 % de las lesiones dejó secuelas, la mayoría de ellas apenas perceptibles.

Los primeros 4 pacientes tratados tienen 2 años de control sin evidencia de enfermedad oncológica, por lo tanto podemos hablar de curabilidad. Los últimos pacientes tratados (2 pacientes) tienen 5 meses, el resto 17 pacientes tienen entre 6 y 18 meses de seguimiento sin evidencia de enfermedad oncológica, cabe destacar que esto se ha comprobado histopatológicamente.

DISCUSIÓN

Aunque no bien conocido, el mecanismo de acción del fotosensibilizador comienza con la captación de manera predominante y selectiva del mismo por parte de las células tumorales, al iluminarlas con una luz láser de 650 nm de longitud de onda (roja) se libera intracelularmente "oxígeno singlete", altamente tóxico que ocasiona la muerte celular por: acción tóxica directa, desnaturalización de lipoproteínas y/o por apoptosis (muerte inducida genéticamente); las células normales o células de respuesta inflamatoria en lesiones benignas no son afectadas ni por el fotosensibilizador ni por la iluminación con la luz láser⁽³⁹⁾.

La estabilidad biológica, biocompatibilidad, captación predominante por parte de las células tumorales y la corta duración del efecto fotosensibilizador, hacen que estas nuevas sustancias sean ventajosamente usadas en el tratamiento de tumores. Es importante destacar que el fotosensibilizador usado en este estudio Radachlorina®, no produjo efectos indeseables a pesar de haberse usado en dos y tres oportunidades en pacientes que así lo ameritaron.

Los equipos láser compactos portátiles hicieron posible el traslado de los mismos a la cama del paciente; el tipo de luz de longitud de onda 650 nm tiene la penetración suficiente para alcanzar las células tumorales y quizás la ventaja más importante del uso de luz láser es el hecho de repetir el tratamiento en varios pacientes las veces que fue necesario sin secuelas o efectos acumulativos como lo es con el uso de radioterapia.

La reacción fotodinámica, comenzó a los pocos minutos de iniciada la iluminación. Los pacientes refieren una zona de dolor similar a una quemadura en el área iluminada. Al finalizar la sesión, el tumor y la piel vecina se tornan pálidos y aparece una aureola hiperémica a su alrededor. Posteriormente, la superficie del tumor se torna húmeda con zonas de color oscuro, las cuales incrementan progresivamente su tamaño y confluyen, adquiriendo una coloración violeta o negra en 2 ó 3 horas. Es obvio que esto fue una manifestación de necrosis hemorrágica. 20 a 60 minutos después del procedimiento, los tejidos vecinos se edematizan y la piel se torna intensamente hiperémica. La mayor intensidad del edema se localizó en la cara y en el cuero cabelludo. El procedimiento se realizó de forma ambulatoria, los pacientes permanecieron en un cuarto oscuro sin luz natural ni artificial por 8 horas, egresando del hospital en horas nocturnas.

Al final del primer día la reacción local llegó a su máximo y decreció gradualmente en 3 a 4 días. Entonces se desarrolló una necrosis seca del tumor con una clara línea de demarcación entre el tejido tumoral necrosado y la piel circundante. La temperatura corporal se incrementó en algunos pacientes, pero sólo a límites de febrícula. Los análisis de sangre, pulso y presión arterial permanecen estables.

La inyección de Radachlorin no trajo consecuencias ni produjo reacción, el estado general de los pacientes permaneció estable, no hubo cambios significativos del pulso ni de la

presión arterial, no hubo complicaciones durante la inyección ni después de ella, particularmente relacionadas con hipersensibilidad a la luz, de la piel y de las mucosas, no se observaron quemaduras solares, hiperemia o ningún otro signo de fototoxicidad. Es importante destacar que dos pacientes recibieron el fotosensibilizador en dos oportunidades por respuesta parcial en un caso y por ausencia de respuesta en otro caso, no presentándose ningún efecto adverso o reacción alérgica o de intolerancia al fotosensibilizador administrado por vía intravenosa, otro paciente recibió el fotosensibilizador en tres oportunidades sin efectos adversos ni reacción alérgica.

A la semana, los cambios locales fueron solamente en el tejido tumoral, con el desarrollo de costras negras densas. El tejido circundante recuperó su aspecto original.

Entre la segunda y cuarta semana comienza el proceso de cicatrización y epitelización, el cual se completó entre la sexta y octava semana ⁽³⁹⁾.

El total del universo de carcinomas basocelulares respondieron satisfactoriamente al tratamiento (100 % de respuesta en basocelulares), en dos casos hubo necesidad de aplicar la terapia en dos oportunidades, esto forma parte de la experiencia reportada por los autores rusos que describieron el método por primera vez, la experiencia internacional reporta la respuesta parcial de las lesiones voluminosas, siendo esta condición una limitante del método; un paciente ha recibido tratamiento en tres oportunidades por persistencia de la lesión, actualmente sin evidencia clínica de enfermedad, y biopsia de seguridad negativa para tumor maligno; la falta de respuesta en caso de carcinomas epidermoides es conocida también y no se considera una alternativa terapéutica para este tipo de tumores este método.

Una de las pacientes tratadas presenta un síndrome de Gorlin o síndrome del Nevus

Basocelular o Basocelular Nevoide, se aplicó el método a 16 lesiones, todas desaparecieron, la paciente continuará con el mismo tratamiento, siendo en este caso particular el único método disponible ya que toda la piel expuesta a la luz solar presenta múltiples basocelulares.

Se han evaluado en estudios anteriores, citamos la más larga serie de carcinomas basocelulares publicada en la literatura médica, diversas variables que influyen en la respuesta del CBC al tratamiento y en la aparición de la recidiva local, los más destacados son: tamaño de la lesión, tipo histológico, sitio de la lesión, sexo y edad promedio. Las variables mencionadas se han elegido como objetivos generales, ya que aparecen constantemente como las más influyentes en: la respuesta al tratamiento y en la aparición de la recidiva local^(25,26).

ANÁLISIS DE COSTOS

Como uno de los objetivos secundarios de este estudio teníamos el análisis de los costos:

- Utilizamos una misma dosis del fotosensibilizador para tratar una o múltiples lesiones, en este caso hay un costo

evidentemente menor para los pacientes con múltiples lesiones; sin anestesia la mayoría de los pacientes o con anestesia local de ser necesario en algunos de ellos.

- El hecho de ser ambulatorio el procedimiento reduce sustancialmente los costos tanto para la institución de salud como para el paciente.
- El período postratamiento es de fácil manejo por consulta externa en curas sucesivas y tratamiento tópico, bien tolerado.
- Es importante destacar que en comparación con otros fotosensibilizadores (hematoporfirinas, talocianinas, etc.), el producto usado en este estudio pierde su efecto fotosensibilizador totalmente a las 8 horas tiempo durante el cual se metaboliza; otros productos mantienen al paciente fotosensible por días o semanas.
- El equipo láser tiene una duración garantizada de 5 000 horas de funcionamiento, lo cual permite prorratear el costo por hora y recuperar el valor de sustitución del mismo. Procedimiento de alta especificidad, alta confiabilidad, alta efectividad, fácil de realizar, podemos concluir: es un método poco invasivo y muy bien tolerado, costos comparables para una lesión, muy ventajosos para lesiones múltiples. Se alcanzaron todos los objetivos planificados.

REFERENCIAS

1. Ceylan C, Ozturk G, Alper S. Non-melanoma skin cancers between the years of 1990 and 1999 in Izmir, Turkey: Demographic and clinicopathological characteristics. *J Dermatol.* 2003;30(2):123-131.
2. Hoban PR, Ramachandran S, Strange RC. Environment, phenotype and genetics: Risk factors associated with BCC of the skin. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2002;2:570-579.
3. Raasch BA, Buettner PG. Multiple nonmelanoma skin cancer in an exposed Australian population. *Int J Dermatol.* 2002;41(10):652-658.
4. Centeno JA, Mullick FG, Martinez L, Page NP, Gibb, Longfellow D, et al. Pathology related to chronic arsenic exposure. *Environ Health Perspect.* 2002;110(Suppl 5):883-886.

5. Friedman RJ, Rigel DS, Nosa R, Dorf R. *Clinical Oncology*. 2ª edición. 1995;21:330-341.
6. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Handbook*. 6ª edición. 2002;23:231-237.
7. Rubin E, Farber JL. *Patología*. México: Editorial Médica Panamericana. 1990;24:1075-1133.
8. Lever's *Histopathology of the Skin*. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1997;30:685-746.
9. Rosai J. *Ackerman's Pathology*. Nueva York: Mosby; 1996;4:106-122.
10. Oh CK, Kwon YW, Kim YS, Jang HS, Kwon KS. Expression of basic fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor, and thrombospondin-1 related to microvessel density in nonaggressive Basal cell carcinomas. *J Dermatol*. 2003;30(4):306-313.
11. Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: A dermatopathological and molecular biological update. *Br J Dermatol*. 2003;148(2):195-202.
12. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Harden PN. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol*. 2002;147(5):950-956.
13. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869-871.
14. Stockfleth E, Sterry W. New treatment modalities for basal cell carcinoma. *Recent Results Cancer Res*. 2002;160:259-268.
15. Strayer SM, Reynolds PL. Diagnosis skin malignancy: Assessment of predictive clinical criteria and risk factors. *J Fam Pract*. 2003;52(3):210-218.
16. Pesic Z, Mijailovic D, Milosavljevic M. Ultrasonography and surgical treatment of facial skin neoplasms. *Srp Arh Celok Lek*. 2002;130(5-6):165-167.
17. Berlin JM, Warner MR, Bailin PL. Metastatic basal cell carcinoma presenting as unilateral axillary lymphadenopathy: Report of a case and review of the literature. *Dermatol Surg*. 2002;28(11):1082-1084.
18. Seracchioli R, Colombo FM, Bagnoli A, Trengia V, Venturoli S. Primary ovarian leiomyosarcoma as a new component in the nevus basal cell carcinoma syndrome: A case report. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(4):1093-1095.
19. Heckmann M, Zogelmeier F, Konz B. Frequency of facial basal cell carcinoma does not correlate with site specific UV exposure. *Arch Dermatol*. 2002;138(11):1494-1497.
20. Mithoefer AB, Supran S, Freeman RB. Risk factors associated with the development of skin cancer after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8(10):939-944.
21. Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC. Intake of alcohol and beverages and the risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(10 Pt 1):1119-1122.
22. Heaton, Keith M, Feig BW, Berger DH, Furhman GM. *Anderson Oncología*. Marban Libros, S.L. 2ª edición. 2.000;4:69-76.
23. Smeets NW, Stavast-Kooy AJ, Krekels GA, Daemen MJ, Neumann HA. Adjuvant cytokeatin staining in Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2003;29(4):375-377.
24. Ampil FL, Nathan CA, Lian TF, Stuker FJ, Hardin JC Jr, Aarstad RF. Salvage treatment of recurrent skin cancer of the midface. *Am J Clin Oncol*. 2002;25(6):580-582.
25. Bisson MA, Dunkin CS, Duvarna SK, Griffiths RW. Do plastic surgeons resect basal cell carcinomas too widely? A prospective study comparing surgical and histological margins. *Br J Plast Surg*. 2002;55(4):293-297.
26. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353:2262-2269.
27. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):41-47.
28. Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: Report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol*. 2002;146(4):552-567.
29. Kowalzik L, Rogozinski T, Winheuer R, Pilz J, Manske U, Scholz A, et al. Recombinant interferon beta-1a in the treatment of basal cell carcinoma: Results of an open-label multicentre study. *Eur J Dermatol*. 2002;12(6):558-561.
30. Nagore E, Grau C, Molinero J, Fortea JM. Positive margins in basal cell carcinoma: Relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(2):167-170.
31. Finizio L, Vidali C, Calacione R, Beorchia A, Trevisan G. What is the current role of radiation therapy in the treatment of skin carcinomas? *Tumori*. 2002;88(1):48-52.

32. Kumar P, Watson S, Brian AN, Davenport PJ, McWilliam LJ, Banerjee SS, et al. Incomplete excision of basal cell carcinoma: A prospective multicentre audit. *Br J Plast Surg.* 2002;55(8):616-622.
33. Calista D. Topical 1 % cidofovir for the treatment of basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol.* 2002;12(6):562-564.
34. Nordin P, Stenquist B. Five years results of curettage-cryosurgery for 100 consecutive auricular non-melanoma skin cancers. *J Laryngol Otol.* 2002;116(11):893-898.
35. Stockfleth E, Ulrich C, Hauschild A, Lischner S, Meyer T, Christophers E. Successful treatment of basal cell carcinomas in a nevoid basal cell carcinoma syndrome with topical 5 % imiquimod. *Eur J Dermatol.* 2002;12(6):569-572.
36. Sterry W, Ruzicka T, Herrera E, Takwale A, Bichel J, Andres K, et al. Imiquimod 5 % cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: Randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion. *Br J Dermatol.* 2002;147(6):1227-1236.
37. Gupta AK, Browne M, Bluhm R. Imiquimod: A review. *J Cutan Med Surg.* 2002;6(6):554-560.
38. Allan E, Pye DA, Levine EL, Moore JV. Non-invasive pulsed ultrasound quantification of resolution of basal cell carcinomas after photodynamic therapy. *Lasers Med Sci.* 2002;17(4):230-237.
39. McDaniel S, Goldman GD. Consequences of using escharotic agents as primary treatment for nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol.* 2002;138(12):1593-1596.