

Prat
2/3

**RADIOTERAPIA VERSUS CIRUGÍA CONVENCIONAL
EN EL TRATAMIENTO DEL CA. BASOCELULAR DE PIEL**

ALEX ÁLVAREZ MARTÍNEZ

**Director:
Dra. ROSALBA OSPINO**

**Codirector:
Dr. HÉCTOR POSSO**

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA I.N.C.

RESIDENTE DE RADIOTERAPIA

SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

1999

CONTENIDO

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1. INCIDENCIA	3
2.1.2. Patogenia	4
2.1.3. Variantes clínicas	7
2.1.4. Patrones de crecimiento histológico	7
2.1.5. Cambios evolutivos	8
2.1.6. Clasificación Histológica	8
2.1.7 Diagnóstico	9
2.1.8. Tratamiento	9
3. PROBLEMA	19
4. JUSTIFICACIÓN	20
5. HIPÓTESIS	22
6. OBJETIVOS	23
6.1. GENERAL	23
6.2. ESPECIFICOS	23

7. DISEÑO METODOLÓGICO	24
7.1. TIPO DE ESTUDIO	24
7.2. SUJETOS	24
7.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	24
7.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	25
8. MÉTODO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	26
8.1. EVALUACIÓN	26
9. PARÁMETROS DE TRATAMIENTO	27
9.1. RADIOTERAPIA	27
9.1.1. Tipo de energía	27
9.1.1. Tipo de energía	27
9.1.1.1. Ortovoltaje	27
9.1.4. Dosis en volumen blanco	27
9.1.5. Dosis de fracción	27
9.1.6. Variación de dosis	27
9.1.7. Tiempo de tratamiento	28
9.1.8. Inicio de tratamiento	28
9.1.9. Dosimetría	28
9.2. CIRUGIA	28
10. VARIABLES	29
10.1. VARIABLES DE CLASIFICACIÓN	29

10.2.	VARIABLES INDEPENDIENTES	29
10.3.	VARIABLES DEPENDIENTES	30
11.	GRUPOS DE TRATAMIENTO	31
11.1.	GRUPO 1: RADIOTERAPIA	31
11.2.	GRUPO 2: CIRUGÍA	31
12.	RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	32
12.1.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	32
12.1.1.	Elaboración de protocolo	32
12.1.2.	Presentación de protocolo	32
12.1.3.	Recolección de pacientes	32
12.1.4.	Informe Parcial	32
12.1.5.	Publicación preliminar	32
12.1.6.	Publicación definitiva	32
12.1.7.	Evaluación	33
13.	FINALIZACIÓN DE TRATAMIENTO	36
13.1.	SEGUIMIENTO	36
14.	TAMAÑO DE MUESTRA	38
15.	PLAN DE ANÁLISIS	39
	BIBLIOGRAFÍA	40
	ANEXO	402

1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma basocelular se trata exitosamente con Radioterapia y Cirugía convencional, lográndose altas tasas de curación en un 95% de los casos (1) (5) (6) (7) (10) (11).

En lesiones ubicadas en sitios donde la Cirugía puede generar morbilidad, se prefiere la Radioterapia como modalidad terapéutica, evitando así secuelas a corto y largo plazo. (12) (1) (6) (10) (11).

En diferentes estudios se ha demostrado que se puede obtener un control óptimo con Radioterapia a dosis establecidas con resultados comparables a la Cirugía, según lo informado en el INC. en 1976 en el estudio del Dr. Gutiérrez (10) que mostraba esta patología, como la más frecuente y la radioterapia como la modalidad más efectiva de tratamiento.

Los informes estadísticos del INC de 1995 muestran el Carcinoma Basocelular de piel como la tercera neoplasia en orden de frecuencia, así de 5.130 pacientes nuevos, se presentaron 555 con esta patología (18).

Teniendo en cuenta estos aspectos, se hace necesario un estudio comparativo para evaluar a la Radioterapia y la Cirugía convencional como modalidades efectivas de tratamiento, incluyendo relación costo-beneficio.

Este estudio desea comparar estas modalidades de tratamiento en forma objetiva y estratificada a los pacientes.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. INCIDENCIA

El Carcinoma Basocelular es la neoplasia más frecuente en el ser humano. Se presentan 208 casos por 100.000 habitantes de ambos sexos, con mayor incidencia en blancos; se ha observado un aumento de la incidencia general entre 750 mil y 930 mil nuevos casos al año, con marcado aumento en las zonas tropicales debido a la mayor exposición solar, bronceado artificial, disminución de la capa de ozono y filtración de los rayos ultravioletas. (1) (2) (3) (4) (5) (16). La edad promedio de los pacientes esta entre los 40 y los 80 años.

El 90% se originan en áreas expuestas al sol. El 80 o 90% de los casos se generan en cabeza y cuello, con mucha frecuencia son lesiones únicas, pero también se presentan lesiones múltiples. (1) (2) (3)

En el año 1995 en el Instituto Nacional de Cancerología de un total de 5.130 pacientes nuevos, se presentaron 555 casos de Carcinoma de piel que representan la tercera neoplasia mas frecuente en nuestro Instituto.

En 1997 el carcinoma basocelular conserva el tercer lugar y se presentan 583 nuevos casos (18). Se ha demostrado que la relación hombre/mujer es de 2.3:1. Es más frecuente la presentación en la cuarta década de la vida y la forma clínica más usual es la nodular. En la actualidad se conserva esta variedad clínica hasta en un 50% de los casos en el INC. (10) (18).

En 1980 el Carcinoma Basocelular de piel constituía la neoplasia más frecuente y las regiones más afectadas fueron Bogotá, Cundinamarca, Tolima y Boyacá. (10).

2.1.1. Histogénesis. El carcinoma basocelular se origina a partir de células pluripotenciales de la capa basal de la epidermis. (1) (4) (5) (11).

2.1.2. Patogenia. La causa más frecuente es la exposición a RUV entre 290 - 320 nm. En rangos mayores se disminuye su capacidad carcinogénica; pero favorece la elastosis actínica que es una lesión premaligna. (8).

Otras causas son los tratamientos previos para enfermedades de piel con Radiación Ultravioleta (PUVA), exposición a radiación ionizante, especialmente a nivel de cabeza y cuello. El daño primario ocurre a nivel del DNA generando el proceso neoplásico. (4) (5) (1) (8).

La exposición ocupacional al arsénico especialmente el inorgánico, ocasiona estas lesiones en zonas cubiertas como el tronco (1) (12). Hoy en día se presentan menos casos ya que es poco probable encontrar herbicidas y aguas contaminadas con arsénico. Otra causa es la inmunosupresión que favorece la aparición de Carcinoma Basocelular. (1) (5) (10) (12).

Otros factores de riesgo son la exposición a mostaza nitrogenada, en el tratamiento de linfomas de piel, sitios de vacunas, quemaduras o cicatrices y tatuajes. El antecedente de un carcinoma basocelular tratado en el pasado también constituye un factor de riesgo. (1) (4) (5) (8) (10) (12).

Otros factores de riesgo son Las alteraciones genéticas definidas así:

- Xeroderma pigmentoso: Es un síndrome genético autosómico recesivo que consiste en la reparación del DNA, de esta forma cuando la radiación solar o de otro tipo lesiona la piel no se puede producir el efecto reparativo y se genera un proceso maligno a edad temprana. La Radioterapia acelera el proceso maligno. (4) (6) (8) (12) (16).

- Epidermodisplasia verruciforme: Es una enfermedad de ocurrencia familiar caracterizada por la transformación maligna de lesiones cutáneas, generadas por el virus del papiloma humano hasta en un tercio de estos pacientes, dada esta aseveración esta enfermedad representa el modelo de oncogénesis viral.

Los virus del papiloma humano que mas frecuentemente se asocian a la producción de carcinoma de piel son VHP3, VHP5, VHP10.

Características: Son lesiones planas que se inician entre los 5 y 11 años. Los tumores malignos se desarrollan en la tercera o cuarta década de la vida (4) (6) (8) (12) (16). La radiación puede generar diferenciación de las lesiones.

- Síndrome de Nevo basocelular: Síndrome autosómico dominante con una penetrancia del 100%. La principal característica es la presencia de carcinomas basocelulares de presentación temprana, quistes maxilares, hoyuelos en palmas y plantas, deformidades esqueléticas y calcificación lamelar de la hoz del cerebro. También en estos pacientes la radiación puede hacer que las lesiones se presenten más tempranamente. (4) (6) (8) (12) (16).

- Epidermólisis bulosa: Síndrome autosómico dominante que se manifiesta al nacimiento con la presencia de erosiones o ampollas en los miembros, pero se pueden presentar en cualquier parte del cuerpo y aparecen después de trauma. Se asocian a la presencia de carcinoma de piel. (4) (6) (8) (12) (16).

-Albinismo Síndrome autosómico recesivo, caracterizado por incapacidad para producir melanina. Hay fragilidad de piel, lo cual favorece la aparición de estas lesiones. La radiación favorece la aparición de carcinomas. (4) (6) (8) (10) (12).

-Nevus sebáceo de Jadason: Es un nevus congénito, se asocia con el desarrollo tardío de carcinomas basocelulares y otros tumores anexiales. Se presenta como áreas alopecicas y verrucosas, especialmente en cuero cabelludo, en la región temporo-frontal. (4) (6) (8) (12) (16).

2.1.3. Variantes clínicas.-Nodular o noduloescleroso de 30 a 60% de los casos en el INC (10). La lesión característica es de tipo papular, nodular rosado, que luego se ulcera. (1) (4) (5) (7) (10)(11).

-Multicéntrico superficial

-Morférico: Variedad agresiva por lo cual es tratado quirúrgicamente

-Quístico: Periobitario.

-Basocelular: Agresivo, 2.5% de los casos, se requiere tratamiento quirúrgico.

-Micronodular: Agresivo tiene una alta tasa de recurrencia.

-Fibroepitelioma de Pinkus: Baja agresividad..

2.1.4. Patrones de crecimiento histológico: Este patrón de crecimiento es más importante que el grado de diferenciación de los carcinomas basocelulares (8) (16):

- Nódular
- Superficial Multicéntrico
- Morféico: variedad agresiva, preferiblemente se trata con cirugía

2.1.5. Cambios evolutivos. Se puede presentar necrosis y regresión de la lesión en un 20% de los casos. (1) (11).

2.1.6. Clasificación Histológica:

- Circunscrita
- Sólida: en el patrón más común representa un 50% de los casos
- Basoescamoso o metatípico
- Adenoide
- Quístico
- Queratásico
- Folicular
- Fibroepitelioma
- Pigmentado
- Difuso
- Superficial
- Morféico
- Infiltrativo

-Micronodular

-Epitelioma ecrino y apocrino

2.1.7 Diagnóstico. Se hace clínicamente apoyado en el resultado histopatológico. (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (11) (12).

2.1.8. Tratamiento. Existen varias modalidades, como son:

-Electrodesección. Poco usado hoy en día, se hace curetaje de la lesión y fulguración de la base en lesiones menores de 2 cm. (1) (4) (12).

-Cirugía micrográfica de Mosh. Combina la Cirugía con el análisis histológico por congelación de los bordes de excisión, genera tasas de curación en 98 - 99% de los casos de lesiones primarias y 95 - 96% en los recurrentes. Permite mayor conservación hisica. (1) (5) (3) (2) (8) (12).

-5-Fluoracilo: Su uso es limitado, tiene mayor utilidad en lesiones premalignas. Para aumentar su efectividad se usa curetaje. (1) (12).

-Crioterapia: Se usa sonda o spray. Se incluyen márgenes de piel normal, no se aconseja en cuero cabelludo por la alopecia que genera, tampoco en extremidades donde los resultados estéticos no son buenos. Puede generar

neuralgias o neuropatías con su uso. Se contraindica en alteraciones de la inmunidad, discrasias sanguíneas, crioglobulinemia y tumores mayores de 5 cm. (1) (12) (3).

-Láser de CO₂: No produce daño del tejido sano tiene la ventaja adicional de sellar vasos y nervios y disminuye la posibilidad de infección. Puede producir cráteres hipertróficos en un 5% de los pacientes. (1) (12).

-Tratamiento fotoquímico Se administra un fotosensibilizador tipo hemetoporfirina I. V., tópica o intralesional y se activa una fuente de luz láser que genera necrosis tumoral. Esta modalidad se puede usar con fines diagnósticos, puesto que se puede delimitar la lesión. El mayor efecto secundario es la foto sensibilización cuando se usa I.V. (1) (12)(5).

-Interferón: Se usa I₂ humano. Se usa 1.5 millones 3 veces por semana intralesional. Puede producir fiebre, leucopenia, prurito o molestias reumáticas. (12) (8).

-Retinoides: Se han usado sistemáticamente el tretinoina y la isotretinoina en casos de xeroderma pigmentoso y síndrome del nevo basocelular.

Se necesitan grandes dosis para obtener regresión paralela y completa lo cual limita su uso por toxicidad y al suspenderlos se presentan recaídas.

(1) (12) (5) (3).

-Quimioterapia: Su uso está limitado a enfermedades metastásicas o recurrentes que no hayan podido ser controladas con otras modalidades de tratamiento. Los agentes más usados son la doxorubicina y el cisplatino, usados como radiosensibilizadores. (1) (5) (2) (3) (4) (6) (7) (8) (12).

-Resección quirúrgica: Los resultados son de 98% de control de la lesión. No se contraindica para ningún tipo histológico. Los resultados cosméticos son buenos. (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (12) (13). Se indica en lesiones de cualquier localización donde no se generen secuelas estéticas como deformidad, queloides, hipopigmentación o infección, dehiscencia de suturas.

Genera buenos resultados estético y oncológicos, usando márgenes de 4 mm. en lesiones de bajo riesgo y en tipos histológicos agresivos acusan 6 mm. de margen. Da resultado en términos de control de la lesión en un 96% de los casos. Se indica en lesiones de cualquier localización, donde no se generen secuelas estéticas como deformidad, queloides, hipopigmentación, infección o dehiscencias de suturas. (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (12) (13) (16) (17).

En caso de escisiones incompletas con márgenes positivos, se pueden presentar recurrencias hasta en un 30 o 40% de los casos después de 5 años de seguimiento. (16) (17) (18).

Los sitios donde se pueden presentar deformaciones por el uso de cirugía corresponden a la zona H de la cara (definida por la zonas del dorso nasal, regiones temporales de la cara y regiones malares), se anexan gráficos (8) (17).

Los procedimientos mas comúnmente utilizados en cirugía cutánea son:

-Biopsia por sacabocado. Consiste en utilizar un perforador para remover cilindros de tejido desde el centro de la lesión a donde se sospecha, penetración profunda. Debe obtenerse piel y tejido celular subcutáneo. Permite el muestreo de áreas sospechosas, su ventaja es que se obtiene un fragmento pequeño de tejido que puede no ser representativo de la lesión, además la pieza no da idea de los márgenes. Pequeñas lesiones pueden ser tratadas de esta forma. (8)

-Biopsia excisional: Este tipo de resección quirúrgica puede ser diagnóstica y terapéutica. Consiste en la remoción total de la lesión en ancho y profundidad. (8)

Este es el método de elección en el caso de lesiones cuyos tamaños y ubicación permiten su remoción en forma sencilla y rápida y el defecto puede ser cerrarse de primera intención sin dificultad. Cuando hay dudas en relación a la extensión de los márgenes o al espesor de una lesión, este procedimiento debe considerarse solo como diagnóstico. (8).

Las incisiones deben hacerse sobre las líneas cutáneas naturales, favoreciendo el resultado estético. En caso de lesiones grandes cuando no se puede lograr este efecto, la biopsia excisional puede ser solo la primera de una serie de operaciones que tienen por objeto remover un gran volumen tumoral y reparar el defecto a través de colgajos o injertos. (8).

-Radioterapia: Genera pocos defectos estéticos como deformidad, queloides o infección. Se indica en zonas donde la cirugía no daría buenos resultados cosméticos y oncológicos, como zona H de la cara (se define como las zonas del dorso nasal y las regiones temporales de la cara y regiones malares), pabellones auriculares y párpados.

Se usa como coadyuvante de la cirugía en párpados o coadyuvante de la cirugía en patrones histológicos agresivos. Se presentarían alteraciones a corto plazo como eritema, descamación, depilación y pigmentación.

Ventajas

-Evita procedimientos quirúrgicos deformantes como orejas, nariz, arcos periorbitales y en la zona H de la cara, puede usarse como tratamiento coadyuvante en pacientes sometidos a cirugía con elevado riesgo de recurrencia (8) (16) (17)

En pacientes con una edad avanzada es de elección puesto que no se observaran alteraciones a largo plazo en una piel con modificaciones por envejecimiento celular con deterioro de los procesos cicatriciales que se observarán si el paciente es sometido a resección quirúrgica (3) (15)

En carcinomas basocelulares inoperables puede brindar beneficio paliativo y mejor calidad de vida (8) (16) (17)

La radioterapia controla las lesiones hasta en un 96% de los casos (1) (5) (6) (7) (10) (11) (12) (13).

Desventajas

-Una cirugía es mas difícil después de un tratamiento de radioterapia, el tiempo de tratamiento puede generar ectropión en lesiones localizadas en canto interno de ojo, en casos raros cuando la dosis excede 7.000 cGys, se

pueden presentar necrosis de piel o radiodermatitis crónica. En lesiones perioculares puede producir queratitis, cataratas, placas queratósicas en la conjuntiva, alopecia de pestañas si estas no se protegen.

Se puede observar mucositis transitoria en labios o nariz, otras complicaciones mucho menos comunes incluyen comedones. (1) (8) (11) (13).

Se debe tener en cuenta que muchas de las necrosis de piel obedecer a persistencias tumorales (8) (17) No se aconseja la radioterapia en pacientes jóvenes debido a la producción de segundos primarios y pobres efectos estéticos (8) (16) (17).

Las secuelas más frecuentes son los cambios tempranos que ocurren durante los primeros 70 días pos-tratamiento y estos son, eritema, radiodermatitis aguda e induración de la piel. (1) (11) (12) (17).

Los cambios tardíos son:

-Telangiectasia. Consiste en decoloración rojiza desarrollada en un área atrófica de piel; se observa como dilataciones vasculares.

La fibrosis se caracteriza por induración progresiva, edema y engrosamiento de la dermis y tejido celular subcutáneo. La atrofia se caracteriza por un adelgazamiento marcado de la piel en la zona irradiada.

Este tipo de lesiones son acentuadas cuando se irradia el ala nasal.(1)
(11) (12) (17).

-Carcinoma basocelular recurrente: Consiste en la presentación de lesión tumoral después de terminado el tratamiento. Primariamente recurren menos del 10% de los carcinomas basocelulares, los dos terceros de estos se presentan antes de 3 años, pero un 18% ocurren dentro de los 6 a 10 años después del tratamiento (16).

Los factores que influyen en la recurrencia son:

-Localización: Los carcinomas basocelulares más recurrentes, son los localizados en la parte media de la cara y especialmente los de la nariz y cejas y aquellos localizados en zonas diferentes a cabeza y cuello, porque se tratan de tipos histológicos más agresivos por ejemplo en el tronco y a su vez estos pacientes presentan una edad menor que los pacientes que tienen lesiones en cabeza y cuello. Otra característica de

estos tumores es la multiplicidad de lesiones. La posibilidad de recurrencia para tumores de bajo riesgo es de 8.6% y para los tumores de alto riesgo es de 17.5% (8) (16).

-Tamaño: Las recurrencias aumentan con el tamaño de la lesión, de esta forma lesiones menores de 0.5 cm, tienen probabilidad de recaída de 3.2%, lesiones de 0.6 a 1 cm. 8%, en lesiones mayores de 1 cm. 9%, lesiones mayores de 2 cm es de 26%. (8) (12) (16) (17).

-Cuadro Histológico: Los patrones de crecimiento no agresivo (nodular y superficial) tienen una probabilidad de recurrencia menor del 10%, mientras que los patrones de crecimiento agresivo tienen mayor probabilidad, no solo debido a su comportamiento sino a la extensión subclínica que pueden presentar y a su mayor tamaño; lo cual hace más difícil tratarlos en forma adecuada. (3) (16)

-Tipo de Tratamiento: La recurrencia a 5 años para cada modalidad de tratamiento es como sigue:

-Cirugía micrográfica de Mohs, 1%, Excisión quirúrgica 10.1%, electrodesecación y curetaje 7.7%, radioterapia 3.7% y criocirugía 8.5%. El

riesgo aumenta para pacientes con carcinoma basocelular que han sido tratados previamente así:

-Cirugía Micrográfica de Mosh es de 5.6%, la excisión quirúrgica es de 17.4%, electrodesecación y curetaje 40%, radioterapia 9.8% y criocirugía 13%. (8) (16) (12).

-Tratamientos previos: Los carcinomas basocelulares tratados previamente, tienen una tasa de recurrencia del 15.4%. (8) (16)

Otros factores que aumentan el riesgo de recurrencia son la profundidad de invasión, el compromiso perineural, lesiones multifocales y la inmunosupresión. (8) (16).

3. PROBLEMA

Es la radioterapia tan efectiva como la cirugía en el manejo del carcinoma basocelular, dando mejores resultados cosméticos y menores recidivas a menor costo en los pacientes del INC?

4. JUSTIFICACIÓN

Queremos incrementar el uso de la radioterapia para el tratamiento del carcinoma basocelular, teniendo en cuenta el avance y la precisión en técnicas de administración del tratamiento. Deseamos realizar el estudio debido a la alta efectividad de esta modalidad terapéutica en el tratamiento de esta patología (lo cual es demostrado ampliamente en los estudios de Fleming (7) y Schlienger y C`Sullivan (13) y Gutiérrez, estudio publicado en 1930 en la revista INC, donde mostraba que la radioterapia era la primera modalidad de tratamiento para el carcinoma basocelular. (7) (10) (13)(15).

La razón de realizar este estudio, además consiste en la seguridad de disminuir las secuelas estéticas que se pueden generar con cirugías deformantes o mutilantes y también evitar intervenciones múltiples complementarias para obtener márgenes libres o rotación de colgajos y en algunos casos disminuir hospitalizaciones, puesto que la radioterapia es completamente ambulatoria. (10) (12) (13) (17).

Se desea además demostrar que la radioterapia es una modalidad de tratamiento tan eficaz como la cirugía para el carcinoma basocelular, tanto que se puede obtener curación en un largo período libre de enfermedad a menor costo en el INC.

Se hace necesario además un estudio comparativo para la radioterapia y la cirugía convencional como modalidades efectivas del tratamiento que incluyan relación costo-beneficio, teniendo en cuenta que el carcinoma basocelular en 1995 ocupó el tercer lugar en orden de frecuencia entre las neoplasias registradas en el INC y en 1997 ocupa el primer lugar en el mismo orden de frecuencia, lo cual hace necesario que se planteen modalidades terapéuticas diferentes a nuestros pacientes, explicándoles sus beneficios y complicaciones generando alternativas de acuerdo a la escogencia personal de los mismos.(18)

Este estudio pretende establecer criterios bien definidos para el uso de cada una de las modalidades terapéuticas estableciendo protocolos de manejo.

Por ejemplo en pacientes ancianos la radioterapia sería una opción conveniente, puesto que se eliminarían secuelas estéticas generadas por la cirugía, teniendo en cuenta además que las secuelas generadas por la radiación, no se observarían en pacientes de esta edad. Además se podría obviar los retardos en las programaciones quirúrgicas.

5. HIPÓTESIS

La Radioterapia en el INC es una modalidad de tratamiento tan eficaz como la cirugía para el carcinoma basocelular dado que puede lograrse curación o un largo período libre de enfermedades a menores costos y con mejores resultados cosméticos que la cirugía.

6. OBJETIVOS

6.1. GENERAL

Determinar la eficacia de la Radioterapia como modalidad de tratamiento en el carcinoma basocelular

6.2. ESPECIFICOS

- Evaluar control, período y tiempo libre de enfermedad, después del tratamiento.
- Comparar esta modalidad de tratamiento con la cirugía convencional, teniendo en cuenta factores de riesgo y recursos disponibles.
- Comparar el efecto cosmético obtenido en estas modalidades de tratamiento.
- Comparar los costos de cada modalidad de tratamiento.
- Informar parcialmente los resultados del estudio.

7. DISEÑO METODOLÓGICO

7.1. TIPO DE ESTUDIO

Este es un ensayo clínico-terapéutico en pacientes con cáncer basocelular de piel en el INC, prospectivo comparativo al azar.

7.2. SUJETOS

Pacientes con diagnóstico de cáncer basocelular en el INC, recolectados en un período de dos años, comprendidos desde enero de 1999 hasta enero del 2001, divididos en dos grupos de 100 pacientes.

7.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con carcinoma basocelular con comprobación histológica
- Pacientes con neoplasias de piel previamente tratados
- Pacientes con índice funcional mayor del 70%
- Pacientes mayores de 40 años

7.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con Ca basocelular que tengan compromiso óseo o de cartílago
- Pacientes con enfermedad metastásica
- Pacientes con enfermedad recidivante
- Pacientes con Ca. basocelular y genodermatosis coexistentes
- Pacientes con Ca. basocelular de patrón morfeiforme o micronodular

8. MÉTODO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

8.1. EVALUACIÓN

- Historias clínicas
- Examen físico
- Diagnóstico histológico
- Aleatorización

9. PARÁMETROS DE TRATAMIENTO

9.1. RADIOTERAPIA

9.1.1. Tipo de energía

9.1.1.1. Ortovoltaje.: 120 - 300 kv

9.1.2. Megavoltaje. Co^{60} ó energía de 4 - 6 Mcv con bolus (fotones y electrones).

9.1.3. **Volumen blanco.** Lesión primaria con margen de 0.5 - 1 cm según localización y tipo clínico e histológico de la misma.

9.1.4. **Dosis en volumen blanco.** 40 - 50 Gy en lesiones menores de 4 cm y 60 Gy en lesiones mayores de 4 cm.

9.1.5. **Dosis de fracción.** 200 - 500 cGy dependiendo de la energía utilizada, localización, volumen, tipo clínico e histológico de la lesión.

9.1.6. **Variación de dosis.** 6 - 20 fracciones.

9.17. Tiempo de tratamiento. De 2 a 4 semanas según esquema de fraccionamiento.

9.1.8. Inicio de tratamiento. Preferencial evitando retardos.

9.1.9. Dosimetría. Verificación de puertos de entrada y cálculos.

9.2. CIRUGIA

- Cirugía Convencional Extirpando la lesión con márgenes de 4 mm con anestesia local
- Cirugía Convencional Extirpando la lesión con márgenes de 6 mm, en pacientes con gran volumen tumoral o con tipos histológicos agresivos.

10. VARIABLES

10.1. VARIABLES DE CLASIFICACIÓN

- Edad
- Sexo
- Dx clínico
- Dx histológico
- Fecha de inicio de tratamiento
- Fecha de determinación de tratamiento

10.2. VARIABLES INDEPENDIENTES

- Radioterapia administrada en dosis, fraccionamiento y tiempo de tratamiento.
- Cirugía realizada de acuerdo a métodos convencionales
- Evaluación de efecto cosmético a los 18 - 24 - 30 - 36 meses.
- Fecha de recaída de la enfermedad.

10.3. VARIABLES DEPENDIENTES

-Control de la enfermedad a los 6 y 12 meses

-Período libre de recaída

-Efecto cosmético obtenido

-Recaída tumoral

-Persistencia tumoral

11. GRUPOS DE TRATAMIENTO

11.1. GRUPO 1: RADIOTERAPIA

Fracciones: 200 - 500 cGy hasta 40 - 60 Gy de acuerdo a la energía escogida, volumen tumoral, localización, tipo clínico e histológico de la lesión.

11.2. GRUPO 2: CIRUGÍA

Cirugía con procedimiento convencional, extirpando la lesión con un margen de 4 mm y de 6 mm en casos de lesiones de alto riesgo (gran volumen tumoral, tipos histológicos agresivos).

12. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Fundamentalmente de notas de las H.C. tomando las fechas de iniciación y manejo de recidiva o progresión y última consulta del paciente.

12.1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

12.1.1. Elaboración de protocolo. Enero 98 - Agosto 98.

12.1.2. Presentación de protocolo. Agosto 98 - Enero 99

12.1.3. Recolección de pacientes. Enero 99 - Agosto 2001

12.1.4. Informe Parcial

12.1.5. Publicación preliminar. Tres años después del ingreso del último paciente.

12.1.6. Publicación definitiva. Diez años después del ingreso del último paciente.

12.1.7. Evaluación

-Respuesta. Se considera respuesta completa al tratamiento con radioterapia o con cirugía convencional a la ausencia de enfermedad clínicamente detectable en la zona de tratamiento después del primer mes determinado éste.

-Período libre de enfermedad. Se define como el período de tiempo entre el término del tratamiento y la aparición nuevamente de la enfermedad en el sitio del tratamiento.

-Persistencia tumoral. Definida como la presencia de lesión tumoral al terminar la modalidad de tratamiento escogida, o presentación de este antes de tres meses de haber completado el tratamiento.

-Recurrencia. Presentación de lesión tumoral después de tres meses de terminado el tratamiento.

-Control local. Ausencia de lesión tumoral en la zona de tratamiento o en sus alrededores o márgenes dados de acuerdo al tratamiento elegido.

-Cosmesis. Se tendrán en cuenta los siguientes parámetros:

- Cambios tempranos: ocurren durante los primeros 70 días posteriores al tratamiento y son: eritema, definido como el enrojecimiento de la piel e induración de la misma, éste parámetro es válido para el grupo donde se usó radioterapia y cirugía. Si se incrementa la dosis de radioterapia se encontrará pigmentación, depilación y descamación de la piel.

-Cambios tardíos. Ocurren 10 semanas después de haber terminado el tratamiento. Estos son para el grupo de Cirugía cicatrices hipertróficas, queloides, deformidad producida por la reconstrucción mediante colgajos o por reexcisión.

Para el grupo de radioterapia tendremos en cuenta parámetros como:

1. Telangiectasia: es un área de decoloración rojiza múltiple desarrollada en un área atrófica de piel; se observa como dilataciones vasculares.
2. Fibrosis: se caracteriza por induración progresiva, formación de edema y engrosamiento de la dermis y tejido celular subcutáneo.
3. Atrofia: caracterizada por un adelgazamiento marcado de la piel en la zona irradiada.

-Parámetros de evaluación. Se evaluará en escala de 1 a 5 de acuerdo a los siguientes criterios:

1. Mínimo efecto sobre la cosmesis o ninguno: no hay alteración en la textura de la piel o cicatriz mínima perceptible.
2. Leve alteración cosmética: se observa leve asimetría por cicatriz o profundidad mínima de la misma en el grupo de Cirugía; para el grupo de radioterapia fibrosis mínima de la piel y tejido celular subcutáneo.
3. Alteraciones moderadas: diferencias moderadas de forma y tamaño, cambios de coloración de la piel a nivel de la cicatriz en el grupo de Cirugía. En el grupo de radioterapia se observa atrofia de piel en forma moderada asociada a la presencia de telangrectasias.
4. Alteraciones cosméticas marcadas: cambios marcados en la cosmesis por deformidad, cicatrices hipertróficas, keloides, deformidad por injertos o colgajos.
5. Alteraciones inaceptables: cualquier efecto en el paciente que cause deformidad inaceptable en ambos grupos de tratamiento.

13. FINALIZACIÓN DE TRATAMIENTO

El paciente será citado en las consultas de radioterapia y dermatología al mes de terminado el tratamiento, para practicar un examen físico y determinar respuesta clínica obtenida.

Los pacientes con respuesta completa no se les administrará otra modalidad de tratamiento y los que obtengan una respuesta parcial se reevaluarán tres meses después de haber completado el tratamiento (teniendo en cuenta que durante este tiempo podemos encontrar involución de la lesión) en junta multidisciplinaria para decidir su tratamiento más adecuado.

13.1. SEGUIMIENTO

Durante el tratamiento los pacientes tendrán una evaluación un mes después de haber completado el tratamiento y luego cada tres meses durante los dos primeros años y cada seis meses en los dos años siguientes. Se realizará examen físico, instruyendo al paciente de los signos de recidiva, se seguirán los pacientes cada seis meses hasta completar 5 años y luego 1 vez al año por diez años.

TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HC	Dx C/ma	Dx Histología	TNM	Grupos de Tto.	Fecha Inicio de Tto.	Fecha de Finalización
M F				RxT		
Edad				Cirugía		
Primera Consulta: (Hallazgos y Tab).						
Control 1 mes		Control 3 meses		Control 6 meses		
Control: Secuelas: Cosmesis:		Control: Secuelas: Cosmesis:		Control: Secuelas: Cosmesis:		
Control 9 meses		Control 12 meses		Control 18 meses		
Control: Secuelas: Cosmesis:		Control: Secuelas: Cosmesis:		Control: Secuelas: Cosmesis:		
Control 24 mes		Control 30 meses		Control 36 meses		
Respuesta completa:			Estable			
Respuesta parcial:			Recurrencia			
			Recidiva:			
Período libre de enfermedad:						
Control local:						
Efecto cosmético:						
Costos:						

14. TAMAÑO DE MUESTRA

Teniendo en cuenta que tanto el control local, como las recaídas son similares en ambos grupos, hemos escogido el efecto cosmético como parámetro para calcular el tamaño de la muestra:

$$P_c = 30\%$$

$$q_c = 70\%$$

$$P_r = 15\%$$

$$Q_r = 80\%$$

$$\alpha : 0.05 \rightarrow Z_\alpha : 1.64$$

$$\beta : 0.20 \rightarrow Z_\beta : 0.84$$

$$\bar{P} = \frac{P_r + P_c}{2} \quad P = 22.5\% \quad \bar{Q} = 77.5\%$$

$$n = \frac{(Z_\alpha \sqrt{ZPQ} - Z_\beta \sqrt{P_c q_c + P_r q_r})^2}{(P_c - P_r)}$$

$$n = \text{en cada grupo} = 94 \rightarrow 100 \text{ pacientes}$$

15. PLAN DE ANÁLISIS

Inicialmente se comparan los dos grupos con variables como edad, sexo, estado clínico o patrón clínico para observar si existen diferencias.

Luego se comparan las variables resultado como control local, recaída y efecto cosmético con pruebas no paramétricas (chi cuadrado).

La recaída se compara mediante análisis de sobrevida, usando el método de Kaplan-Meier.

Los factores que intervienen en la recaída se evaluarán mediante una regresión de Cox.

Los factores que se piensan en las otras variables de efecto se evaluarán mediante regresión logística múltiple.

BIBLIOGRAFÍA

1. **ARCHANBEAU**, John. *Pathophysiology of irradiated skin and breast. International Journal Radiation Oncology, Biology and Physics*. Vol 31. No. 5. Págs. 1171 - 1185. 1995.
2. **BARON, M. GONZÁLEZ**. Ca de Piel. *Oncología Clínica*. 1 Ed. p. 336 - 341. 1993.
3. **CAMERON**, Robert. Cáncer de piel. *Oncología práctica*. 1 Ed. en español. p. 148 - 160, 1994.
4. **DE VITA**, *Cancer of Skin. Principles e practice of radiation oncology*. 4 Ed. p. 1578 - 1581.
5. **DEL ROSSO**, James. *Management of basal cell carcinoma Cutaneous surgery*. Edición 4, p. 731 - 751, 1994.
6. **FALABELLA**, Rafael. Ca basocelular. *Dermatología. Fundamentos de medicina*. 4 ed. p. 314 - 319.
7. **FLEMING**, Irwin. *Principies of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. Cancer supplement*. Vol 75. No. 2, p. 699 - 704.
8. **FRIEDMAN**, Robert, J. Cáncer basocelular de piel. *Cáncer de piel*. 3 Ed. Cap. 4 29 - 37, 1993.
9. **GALLAGER**, Richard. *Sunlight exposure, pigmentary factores and risir of nonmelanicytre skin cancer. Arch. Dermatology*. Vol. 131. p. 157 - 163, 1995.
10. **GUTIÉRREZ**, Guillermo. Ca basocelular de la piel. *Revista del INC*, 1976.

11. LANDTHALER, Michael. *Late irradiation damage to the skin caused. 6 y soft. X -ray radiation therapy of. tumors cutaneus. Arch. Dermatology. Vol 131. p. 182 - 185.*
12. PÉREZ, C. *Cancer of skin. Principles e practiced of radiation oncology. 2 Ed. p. 479 - 488, 1993*
13. SCHILIENGER, Pierre. *External radiotherapy for carcinoma of the eyelid: report of 850 cares treated. International Journal Radiation Oncology. Biology and Physies. Vol. 34 No. 2, p. 227 - 228, 1996.*
14. KEDARN, Prasad. *Handbook of Radiobiology 4 De. Pags. 123 - 129 1984*
- 15 LAMBERT, Jonathan. *Agend of the skin implicaciones for cutaneus surgery. Archives Dermatology Vol. 133, Oct. 1997*
16. RANDEL HENRY *Basal cell Carcinoma Identificacion and Treatment of High Risk Patient. Dermatology Surgery Vol. 22 Pags, 255 - 261*
17. O'SULLIVAN, Brian. *Skin Carcinomas: Radiobiological pinciples, Radiotherapeutic Techniques and Clinical Management 40th Annual Meating American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Oct. 1998*
18. *Informes Estadísticos del Instituto Nacional de Cancerología, 1995 - 1997 Departamento de Estadística.*

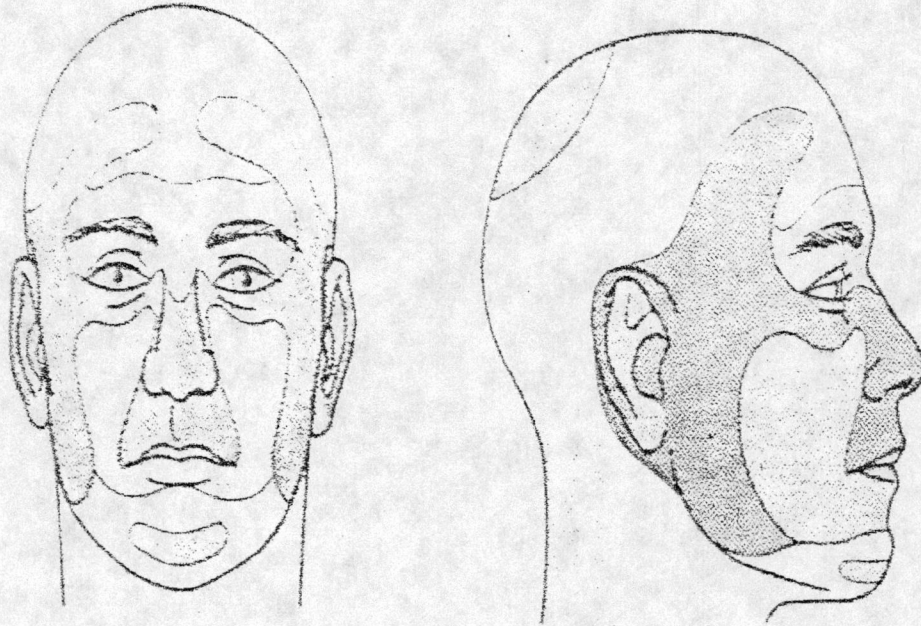
Anexo A. Costos**COSTOS DE CIRUGÍA PARA CARCINOMA BASOCELULAR EN EL
INC**

• Escisión simple	\$500.000 00
• Escisión simple con hospitalización	\$800.000
• Escisión simple con injerto o colgajo	\$1.000.000
• Escisión simple con injerto o colgajo con hospitalización	\$1.300 000

**COSTOS DE RADIOTERAPIA PARA CARCINOMA BASOCELULAR
EN INC**

• Ortovoltaje (Tipo I, Grupo 2)	\$233.900
• Cobalto ⁶⁰	\$489.000

ANEXO 1. GRÁFICO 1



ZONA H. DE LA CARA

Instituto Nacional de Cancerología



INC002952