



UNIVERSIDAD DE LEÓN

*Terapia fotodinámica
intralesional en el tratamiento
del carcinoma basocelular
nodular*

TESIS DOCTORAL

Beatriz González Sixto

León, 2015

FACULTAD DE VETERINARIA: Departamento de Ciencias Biomédicas



UNIVERSIDAD DE LEÓN

TESIS DOCTORAL

*Terapia fotodinámica intralesional en el
tratamiento del carcinoma basocelular
nodular*

Beatriz González Sixto

León, 2015

Dirigida por:

Dr. Francisco Jorquera Plaza

Dr. Ignacio García Doval

La directora del Departamento de Ciencias Biomédicas,

Dña. Rosa María Reguera Torres.

El Dr. D. FRANCISCO JORQUERA PLAZA y el Dr. D. IGNACIO GARCÍA DOVAL como directores de la Tesis Doctoral titulada *“Terapia fotodinámica intralesional en el tratamiento del carcinoma basocelular nodular”* realizada por Dña. BEATRIZ GONZÁLEZ SIXTO, hacen constar que reúne las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor por la Universidad de León.

La realización de este trabajo ha ido acompañada de mil y un cambios en mi vida, que han dificultado su realización. Pero no hay mal que cien años dure y finalmente verá la luz.

Deseo agradecer de manera especial al Dr. Rodríguez-Prieto la confianza depositada en mí para la realización de este proyecto, al igual que su apoyo incondicional durante el tiempo que forme parte de su equipo en el Complejo Asistencial Universitario de León.

Al Dr. García Doval por su generosidad y su disponibilidad eterna que ha facilitado tanto el desarrollo de este trabajo. Ha sido como siempre un placer trabajar contigo.

Al Dr. Jorquera por facilitar mi acceso a la Universidad de León.

A la Dra. González-Morán, al Dr. Ortega Valín y al Dr. Martínez-Valderrábano por su colaboración en el tratamiento de los pacientes.

A M^a Fé García Acevedo por su inestimable ayuda con la gestión de la bibliografía.

A M^a Jesús Suárez Valladares por su ayuda en la recta final de este trabajo.

A todos los compañeros del Servicio de Dermatología que compartieron la rutina diaria y “no tan diaria” durante mi estancia en León. En especial a todas mis “mamis leonesas” mil y mil gracias por vuestro cariño.

Y por supuesto mi agradecimiento más profundo va para mi familia: mis padres, mis hermanos, mi ahijada, mis sobrinos y aquellos que han llegado más recientemente mis niños.

Y a ti Carlos por esos dos soles que iluminan nuestro día a día.

Muchas gracias a todos.

Los resultados preliminares del presente estudio han sido objeto de comunicación y publicación:

* González-Sixto B, Pérez Bustillo A, Valladares Narganes LM, Alonso Alonso T, Sánchez Sambucety P, Rodríguez Prieto MA. ***Terapia fotodinámica intralesional en el tratamiento del carcinoma basocelular nodular.*** Presentado en XXIII Reunión del Grupo Español de Dermatología Quirúrgica, Láser y Oncología Cutánea. Madrid, 9-10 abril 2010

* González-Sixto B. ***Nuestra experiencia en el tratamiento del carcinoma basocelular con TFD intralesional.*** Presentado en XXV Reunión del Grupo Español de Dermatología Quirúrgica, Láser y Oncología Cutánea de la A.E.D.V. Granada 30 Noviembre- 1 Diciembre 2012

* Pérez-Paredes MG, González-Sixto B, Rodríguez-Prieto MA, Suárez-Valladares MJ, Valladares-Narganes LM. ***Carcinoma basocelular tratado mediante terapia fotodinámica intralesional: resultados a largo plazo.*** Presentado en XXVI Reunión del Grupo Español de Dermatología Quirúrgica, Láser y Oncología Cutánea de la A.E.D.V. Santiago, 28-29 noviembre 2014

*Rodríguez-Prieto MA, Suárez-Valladares MJ, González-Sixto B. ***Photodynamic Therapy with intralesional photosensitizer and laser beam application: an alternative treatment for nodular basal cell carcinoma.*** Presentado en: BIT'S 8th Annual World Cancer Congress. Beijing, 15-17 mayo 2015

*Rodríguez-Prieto MA, González-Sixto B, Pérez-Bustillo A, Alonso-Alonso T, Ortega-Valín L, Martínez-Valderrábano V, González-Morán A, García-Doval I. ***Photodynamic therapy with intralesional photosensitizer and laser beam application: An alternative treatment for nodular basal cell carcinoma.*** J Am Acad Dermatol 2012 Oct; 67 (4) e134-6

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

1.INTRODUCCIÓN (2)

1.1. Carcinoma basocelular (8)

1.1.1. Etiología (10)

1.1.2. Clasificación (12)

1.1.3. Tratamiento (15)

1.1.3.1. Cirugía (17)

1.1.3.2. Curetaje y electrodisecación (19)

1.1.3.3. Crioterapia (20)

1.1.3.4. Radioterapia (20)

1.1.3.5. Tratamientos tópicos: imiquimod y 5-fluoracilo
(21)

1.1.3.6. Terapia fotodinámica (22)

1.2. Terapia fotodinámica (26)

1.2.1. Fotosensibilizantes (28)

1.2.2. Fuentes de luz (34)

1.2.3. Mecanismo de acción (38)

1.2.4. Indicaciones en dermatología (43)

1.2.5. Otras indicaciones no autorizadas (53)

2.OBJETIVOS (56)

3.MATERIAL Y MÉTODOS (58)

3.1. Selección de pacientes (58)

3.2. Recogida de datos (58)

4.RESULTADOS (61)

4.1. Pacientes (61)

4.2. Respuesta inicial (63)

4.3 .Seguimiento (63)

4.4. Análisis de sensibilidad (64)

5.DISCUSIÓN (67)

6.CONCLUSIONES (75)

7.BIBLIOGRAFÍA (77)

8.ANEXOS (88)

ABREVIATURAS

ALA: aminolevulinato

CBC: carcinoma basocelular

CBCn: carcinoma basocelular nodular

CBCs: carcinoma basocelular superficial

CPNM: cáncer de piel no melanoma

DMSO: dimetilsulfóxido

ERO: especies reactivas de oxígeno

FS: fotosensibilizante

MAL: metil aminolevulinato

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

PpIX: protoporfirina IX

TFD: terapia fotodinámica

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Evolución de la incidencia del CBC en Europa.

Figura 2. Directrices para el tratamiento del CBC según las NCCN.

Figura 3. Algoritmo de tratamiento del CBC de bajo riesgo según las NCCN.

Figura 4. Algoritmo de tratamiento del CBC de alto riesgo según las NCCN.

Figura 5. Recomendaciones para el tratamiento del CBC primario según las guías británicas.

Figura 6. Recomendaciones para el tratamiento del CBC recurrente según las guías británicas.

Figura 7. Algoritmo de tratamiento de CBC según las guías canadienses.

Figura 8. Recomendaciones para el tratamiento del CBC de bajo y alto riesgo según las guías canadienses.

Figura 9. Estructura química 5-ALA.

Figura 10. Estructura química MAL.

Figura 11. Vía metabólica de síntesis del grupo hemo.

Figura 12. Espectro de absorción de las porfirinas.

Figura 13. Ventana óptica de la TFD.

Figura 14. Penetración en la piel de la luz en función de su longitud de onda.

Figura 15. Esquema modificado de Jablonski.

Figura 16. Mecanismo de acción de la TFD.

Figura 17. Mecanismos de muerte celular inducidos por TFD.

Figura 18. Proporción de pacientes libres de enfermedad/Tiempo.

Figura 19. Proporción de pacientes libres de enfermedad/Tiempo (Análisis de sensibilidad).

Figura 20. CBCn occipital, preauricular, brazo, puente nasal, punta nasal y labio superior pretratamiento.

Figura 21. Imagen ecográfica de CBCn. Lesión hipoeoica bien delimitada.

Figura 22. Carcinoma basocelular nodular. H-E x 20.

Figura 23. Zona a tratar delimitada en áreas de 1 cm².

Figura 24. Inyección de ALA-1% solución.

Figura 25. Oclusión del área a tratar.

Figura 26. Irradiación intralesional con láser de diodo de 630nm.

Figura 27. Resolución clínica de CBCn occipital, preauricular, brazo, puente nasal, punta nasal y labio superior.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación de la incidencia del CBC por sexo.

Tabla 2. Clasificación del CBC según factores de riesgo.

Tabla 3. Principales fotosensibilizantes y sus indicaciones clínicas.

Tabla 4. Resumen de estudios publicados del tratamiento del CBC con TFD hasta 1997.

Tabla 5. Resumen de estudios publicados del tratamiento del CBC con TFD.

Tabla 6. Indicaciones de tratamiento no autorizadas con TFD.

Tabla 7. Características clínicas de los pacientes. M:mujer V:varón.

Tabla 8. Distribución de los pacientes según sus características clínicas.

Tabla 9. Supervivencia sin recurrencia de los pacientes por año.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de piel no melanoma (CPNM) incluye el carcinoma basocelular (CBC), el carcinoma espinocelular y un grupo heterogéneo de tumores con menor prevalencia entre los que se incluye el carcinoma de Merkel, el linfoma cutáneo y los tumores anexiales. El CBC es el tumor maligno más frecuente en la raza caucásica, suponiendo hasta el 80 % de todos los cánceres de piel(1). Se diagnostican unos 2 millones de casos nuevos al año en USA (2).

La incidencia del CBC es difícil de determinar y parece estar infraestimada en relación con varios factores(3):

- los pacientes de edad avanzada tienden a ignorar las lesiones y el CBC puede cursar de forma indolente,
- muchos casos se tratan sin confirmación histológica y por tanto no se incluyen en los registros,
- muchos registros recogen de forma conjunta el CBC y el carcinoma espinocelular (CPNM),
- son tumores frecuentes siendo difícil la recogida de datos y se manejan a distintos niveles sanitarios, y
- las recurrencias y los segundos tumores son ignorados en los registros de cáncer, que sólo recogen el primer tumor por paciente.

Las tasas de incidencia ajustadas por edad y sexo de distintas áreas geográficas las podemos ver resumidas en la tabla 1. A la hora de comparar los resultados entre áreas hemos de ser cautos por lo anteriormente expuesto, los registros no suelen ser uniformes en la recogida de datos.

CBC*		
Barcelona	2006(4)	Global 128.0
Gerona	2003-2007(5)	Varones 55.5
		Mujeres 44.0
Granada	2003-2007(5)	Varones 65.8
		Mujeres 46.0
Navarra	2003-2007(5)	Varones 69.5
		Mujeres 70.3
Soria	1998-2000(6)	Varones 64.95
		Mujeres 53.31
Tarragona	2003-2007(5)	Varones 66.8
		Mujeres 56.2
Alemania	1995-1999(7)	Varones 43.7
		Mujeres 31.7
	1998-2000(8)	Varones 90.0 $\bar{7}$
		Mujeres 71.1 $\bar{7}$
2008-2010(8)	Varones 113.8 $\bar{7}$	
	Mujeres 102.5 $\bar{7}$	
Croacia	2003-2005(9)	Varones 33.6

Mujeres 24.5		
Dinamarca	2007(10)	Varones 91.2
		Mujeres 96.6
Holanda	2001-2005(11)	Global 87.5 $\bar{\pi}$
	2008(12)	Varones 101.0
		Mujeres 101.0
Reino Unido	1996-2003(13)	Varones 69.0
		Mujeres 53.0
	2000-2011(14)	Global 151.8 $\bar{\pi}$
Cánada	2000(15)	Varones 93.9
		Mujeres 77.4
	2006(16)	Global 147.0
Estados Unidos	1988-2000(17)	Varones 606.0
	1986-1988(17)	Mujeres 519.0
	2004-2006(17)	Varones 1488.0
		Mujeres 1019.0
Australia	2002(18)	Varones 1041.0
		Mujeres 745.0
	1997-2006(19)	Varones 1813.0
	Mujeres 1269.0	

*tasas incidencia por 100000 habitantes (ajustadas para la población mundial)

$\bar{\pi}$ tasas incidencia por 100000 habitantes (ajustadas para la población europea)

Tabla 1. Comparación de la incidencia del CBC* por sexo.

Mientras la incidencia en poblaciones caucásicas aumenta y es relativamente alta, en poblaciones asiáticas con fototipos III-VI la tasa es mucho más baja; oscilando entre 4,1-18,9/100.000 personas en mayores de 60 años(20).

Se calcula que el riesgo acumulado durante la vida de desarrollar un CBC oscila entre el 28-33% (21).

Un dato que sí está claro es que esta incidencia aumenta de forma progresiva (12, 15, 17, 18, 22-25).

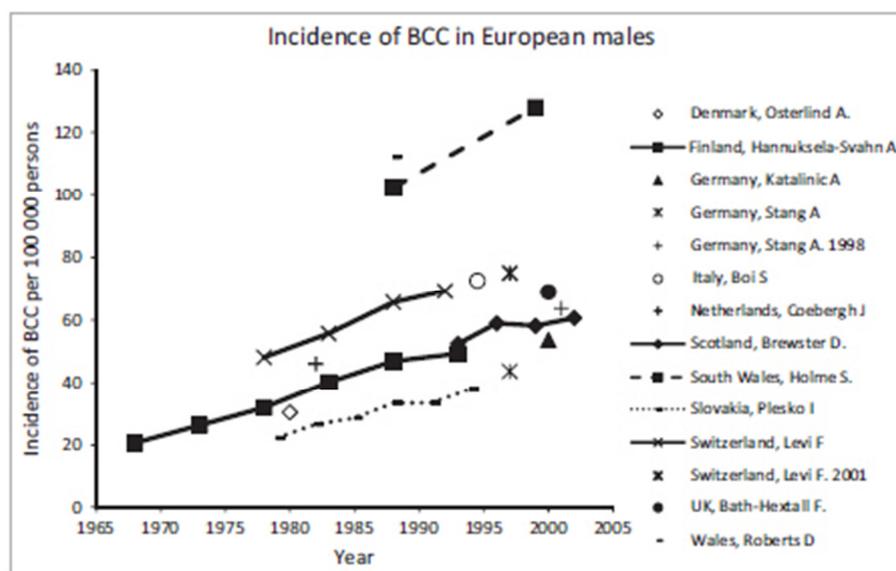


Figura 1. Evolución de la incidencia del CBC en Europa. De Lomas A et al (22).

La incidencia aumenta a un ritmo del 3-8 % en Europa, EEUU, Canadá y Australia (26).

Sabemos que hasta un 80% de los casos de CBC ocurren en personas de más de 55 años, siendo hasta 5 veces más frecuente en personas con 75 años o más que en las de 50-55 años.

Aunque la población europea permanezca constante (450 millones aproximadamente) se espera que las franjas etarias que la constituyen varíen porcentualmente de forma significativa, así las personas de más de 65 años aumentarán hasta un 22 % y las de más de 80 hasta un 50%, pudiendo triplicarse el número de personas de más de 80 años en el 2051 (27).

La incidencia del CBC aumenta, fundamentalmente por el envejecimiento de la población, la exposición a radiación UV y a la detección precoz tanto por parte del paciente como del personal sanitario.

La detección precoz más eficiente, el mayor número de estudios histológicos realizados, el aumento real del número de CBC y un fallo en el modelo de predicción podrían justificar como la previsión del aumento del número de CBC está infraestimada hasta en un 20% (12).

El impacto del CPNM como problema de salud no se refleja de forma adecuada si se valoran de forma exclusiva las tasas de incidencia extraídas de los registros de cáncer (28). Es necesario considerar el coste que supone su manejo.

El gasto estará en relación con la modalidad terapéutica y si se requiere o no hospitalización (29).

En Estados Unidos el CPNM es el 5º tipo de cáncer que más gasto sanitario produce tras el de pulmón, próstata, colorrectal y mama (30).

En Estados Unidos entre el año 2007-2011 el coste del tratamiento del CPNM (4.3 millones personas) ascendió a 4,8 billones de dólares. Supone un incremento del 75,6% si se compara con el período 2002-2006, mientras que para el resto de cánceres este coste sólo aumenta un 25,1% (31).

En Australia se estimó un coste en 2010 de 511 millones de dólares y en 2015 de 703 (32).

Los datos publicados a nivel nacional son escasos. En la mayoría de los hospitales de la red sanitaria pública española no hay un sistema de información que permita conocer el número total de pacientes intervenidos de cáncer cutáneo.

Según un estudio realizado, utilizando como base para el cálculo las tarifas que se implementaron en el año 2005 para la facturación externa por el Departamento de Contabilidad del Hospital General Yagüe de Burgos, se estima el coste por acto quirúrgico en una horquilla entre 273,71-1129,84 euros (33). La variable fundamental que lo lleva a un extremo u a otro es si se realiza o no en el bloque quirúrgico.

En un estudio elaborado en cinco hospitales españoles en el período 2000-2005 el coste sanitario por lesión tratada de CBC en España oscila entre 1063 y 2558 euros. Durante el año 2006 a nivel nacional el coste aproximado fue de 50.072.698,42 euros (34).

El conocimiento de la incidencia real del CPNM y la tendencia de la misma nos ayudarían a adecuar los recursos destinados tanto a su tratamiento como a su prevención y diagnóstico.

Los costes sanitarios directos por el tratamiento del CBC aumentan tanto por el ascenso de la incidencia del CBC como porque los pacientes con un primer CBC desarrollarán un segundo CBC en los siguientes 5 años hasta en un 40 % de los casos. Se justifica así que el período de seguimiento en pacientes libres de enfermedad sea al menos por este período.

El CBC asienta con frecuencia en pacientes ancianos con pluripatología asociada.

Es necesario por tanto adoptar medidas de salud pública y optimizar las alternativas terapéuticas para el manejo del CBC.

1.1. Carcinoma basocelular

El CBC se origina a partir de células madre pluripotenciales de la capa basal epidérmica y folículos pilosebáceos.

Principalmente se desarrolla en áreas fotoexpuestas, el 80% en cara y cuello.

El CBC presenta baja mortalidad y una alta morbilidad al asentar de forma preferente en cara y cuello. Sólo metastatiza en un 0.0028-0.55% (35). Esta tasa está en relación con el tamaño del tumor aumentando desde un 2% en tumores de más de 3 cm

(36) hasta un 50% en tumores de más de 10 cm (37). Los órganos más frecuentemente afectados son pulmón y hueso (38). El pronóstico es sombrío cuando el CBC metastatiza con tasas de supervivencia entre 8 meses-3,6 años (39).

Se clasifican en CBC de bajo riesgo y alto riesgo según una serie de factores: tamaño, localización, subtipo histológico, definición de bordes, inmunosupresión concomitante y recurrencia (40).

FACTORES DE RIESGO		
	BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
Localización/Tamaño	Área L < 20mm	Área L \geq 20mm
	Área M < 10mm	Área M \geq 10mm
	Área H < 6 mm	Área H \geq 6mm
Bordes	Bien definidos	Mal definidos
Primario vs recurrencia	Primario	Recurrencia
Inmunosupresión	No	Sí
Radioterapia previa	No	Sí
Subtipo histológico	Nodular	Morfeiforme
	Superficial	Infiltrativo
		Basoescamoso
		Micronodular
Invasión perineural	No	Sí

Tabla 2. Clasificación del CBC según factores de riesgo.

De forma ocasional el CBC presenta un comportamiento agresivo con invasión local extensa y/o resistencia al tratamiento. Existen una serie de factores que aumentan este riesgo: tamaño >2.5 cm, localización facial especialmente zona H y pabellón auricular (debido a su proximidad con el plano óseo y/o cartilaginoso pudiendo favorecer su migración por periostio/pericondrio), larga evolución, excisión incompleta (la cicatriz puede dificultar el seguimiento y favorecer el crecimiento en profundidad), invasión perineural o perivascular, subtipos morfeiforme, infiltrativo o basoescamoso y un manejo terapéutico inicial inadecuado (39).

La extensión tumoral subclínica se relaciona con el tamaño tumoral >2,5 cm, la localización facial (sobre todo ala nasal, puente y punta nasal, hélix y párpado inferior) y el subtipo histológico morfeiforme (2.3 más riesgo que los CBC nodulares) (39, 41).

1.1.1. Etiología

La etiología del CBC (42, 43) es múltiple:

- ✓ factores intrínsecos: edad avanzada, sexo masculino, fototipo claro, enfermedades genéticas: síndrome de Gorlin, síndrome de Bazex-Dupré-Christol, síndrome de Rombo, síndrome de Oley y xeroderma pigmentoso (44);
- ✓ factores externos: radiación ultravioleta (UV), carcinogénicos químicos, radiaciones ionizantes, VPH, inmunosupresión especialmente en pacientes transplantados en los que la incidencia es 5-16 veces superior a la población general (45). El fototipo claro, rubios o pelirrojos y los ojos

azules son rasgos fenotípicos que se consideran factores de riesgo independientes además de influir en la respuesta a la radiación UV.

Dentro de estos últimos la exposición a radiaciones UV es el factor de más relevancia (2, 42, 46-48).

La piel es el órgano más expuesto a la radiación UV y a sus efectos. La exposición durante la infancia y adolescencia así como la exposición intensa intermitente se consideran igual de relevantes que la acumulada (42). Así en pacientes de fototipos claros, en poblaciones que viven cerca del ecuador y en aquellos que su profesión les obliga a largas exposiciones al aire libre la incidencia del CPNM está aumentada. Al igual que en pacientes que presentan alteraciones genéticas que aumentan la sensibilidad a la radiación UV.

La localización de las lesiones en áreas fotoexpuestas sugiere de nuevo que la exposición a radiación UV juega un papel determinante (2).

Un aumento de $1\text{kJ}/\text{cm}^2$ en la radiación UV ambiental se asocia con un aumento del 67% en las tasas de incidencia de CBC en latitudes bajas (46). Esta radiación UV puede multiplicarse por cuatro (47) al comparar distintas latitudes geográficas pero los hábitos personales en cualquier área pueden multiplicarla hasta por 10, así en áreas con baja intensidad de radiación UV podemos encontrarnos con exposiciones personales muy altas.

Sólo la radiación UV ambiental podría explicar en un 37% la variabilidad en las tasas de incidencia del CBC, en igual magnitud que la edad (46). Las tasas de incidencia del CBC sino consideramos los causados por la radiación UV se estiman en 9.7/100.000 personas en mujeres y 14,3/100.000 en varones. Cerca del 99.4% de los CBC son causados por la exposición UV (49).

Sin olvidarnos de las exposiciones a fuentes artificiales tanto por usos estéticos como por uso médico.

1.1.2. Clasificación

El CBC a nivel histológico se presenta como nidos de células tumorales con núcleos uniformes, hipercromáticos, nucleólos poco llamativos, escasas mitosis y escaso citoplasma. Estas células característicamente muestran un patrón en empalizada y en torno a estos agregados tumorales se produce una reacción estromal que es la responsable de la hendidura peritumoral.

Se diferencian una serie de variantes histológicas definidas, algunas con características clínicas propias:

- ✓ **NODULAR.** Es la forma más frecuente. Se presenta como una pápula o nódulo de tamaño variable, brillante con telangiectasias en superficie, que a nivel microscópico se corresponde con islotes sólidos de células basaloides con el característico patrón en empalizada periférico. De crecimiento lento que en su evolución puede ulcerarse. Las variantes histológicas micronodular (se observan nidos de menor tamaño) o

microquístico (presencia de espacios quísticos) se asocian con mayor infiltración en profundidad y clínicamente no se diferencian de la nodular clásica.

Las formas perladas han de incluir en el diagnóstico diferencial los nevus melanocíticos, hiperplasia sebácea, queratosis seborreicas, carcinomas espinocelulares, tumores anexiales y tricoepiteliomas (50).

✓ **MULTICÉNTRICO SUPERFICIAL.** Localizado más frecuentemente en tronco y hombros. Se presenta como una placa de límites netos con escamas en superficie. Puede ser múltiple. De crecimiento lento. A nivel histológico está compuesto por múltiples islotes pequeños de células basaloides, conectados entre ellos a modo de red, generalmente confinados en dermis papilar, con extensión lateral difícil de determinar.

En el diagnóstico diferencial hemos de incluir la enfermedad de Paget, enfermedad de Bowen y enfermedades inflamatorias como el eccema numular y psoriasis (50).

✓ **INFILTRATIVO.** Constituye aproximadamente el 5% de todos los CBC. Clínicamente no presenta características distintivas. Está formado por cordones o nidos alargados de células basaloides entre las bandas de colágeno dérmico.

✓ **MORFEIFORME,** esclerosante o desmoplásico. Clínicamente se presenta como placas cicatriciales de coloración piel normal de límites mal definidos. Histológicamente muestra pequeñas islas tumorales alargadas sin retracción peritumoral y con un estroma

denso de aspecto cicatricial. Puede presentar infiltración perineural y tendencia a la recurrencia tras el tratamiento.

En el diagnóstico diferencial se incluye el liquen escleroatrófico, la morfea y las cicatrices (50).

✓ **PIGMENTADO.** En la clínica nos encontramos con placas o nódulos tumorales de coloración marrón-grisácea. En la histología se presenta con un patrón nodular o superficial.

En el diagnóstico diferencial ha de incluirse el melanoma, angioqueratoma, hemangioma y queratosis seborreica (50).

✓ **FIBROEPITELIOMA DE PINKUS.** Es una forma rara localizado con mayor frecuencia en tronco o extremidades. Se presenta como una pápula o nódulo sésil de color rosado. A nivel microscópico presenta ramificaciones delgadas y anastomosadas de células basaloides incluidas en un estroma laxo fibromixoide.

✓ **BASOESCAMOSO.** Potencialmente más agresivo que otras formas de CBC, no debe confundirse con variantes queratósicas del CBC ni con tumores en colisión. Los nidos de células basaloides se combinan con áreas de diferenciación escamosa, sin zona de transición entre los dos tipos celulares. En la clínica nos encontramos con lesiones mixtas poco definidas que con frecuencia no permiten un diagnóstico previo.

Existen otros subtipos histológicos que pueden verse junto a uno de los básicos: adenoideo, adeno-quístico, pigmentado, infundíbulo-quístico, con diferenciación sebácea, apocrina, de células claras y queratótico.

1.1.3. Tratamiento

El tratamiento del CBC busca su eliminación completa con el mejor resultado funcional y estético.

Las opciones disponibles para el tratamiento del CBC son:

- quirúrgicas: cirugía convencional y cirugía de Mohs, curetaje con electrodisecación y criocirugía, y
- no quirúrgicas: radioterapia, imiquimod, 5-fluoracilo y terapia fotodinámica (TFD).

El tratamiento de elección del CBC es la exéresis quirúrgica que es la única modalidad terapéutica que nos permite el control histológico de los márgenes. El resto de opciones se utilizan en casos seleccionados (en lesiones de bajo riesgo o cuando la cirugía está contraindicada) (40, 43, 51-55).

Printed by Gonzalez Beatriz on 7/31/2015 7:12:41 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



NCCN Guidelines Version 1.2015
Basal Cell Skin Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Basal Cell TOC](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF TREATMENT FOR BASAL CELL SKIN CANCER

- The goal of primary treatment of basal cell skin cancer is the cure of the tumor and the maximal preservation of function and cosmesis. All treatment decisions should be customized to account for the particular factors present in the individual case and for patient's preference. Customary age and size parameters may have to be modified.
- Surgical approaches often offer the most effective and efficient means for accomplishing cure, but considerations of function, cosmesis, and patient preference may lead to choosing radiation therapy as primary treatment in order to achieve optimal overall results.
- In certain patients at high risk for multiple primary tumors, increased surveillance and consideration of prophylactic measures may be indicated.
- In patients with low-risk, superficial basal cell skin cancer, where surgery or radiation is contraindicated or impractical, topical therapies such as 5-fluorouracil, imiquimod, photodynamic therapy (eg, aminolevulinic acid [ALA], porfimer sodium), or vigorous cryotherapy may be considered, even though the cure rate may be lower.

Figura 2. Directrices para el tratamiento del CBC según las NCCN.

La elección de uno u otro tratamiento va a depender de varios factores: tamaño y localización de la lesión, tipo histológico, tumor primario o recidiva, comorbilidades del paciente, experiencia personal, disponibilidad y coste del tratamiento.

Las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para el tratamiento del CBC nos muestran en la siguiente figura el algoritmo de tratamiento tras la estratificación de las lesiones en bajo y alto riesgo:

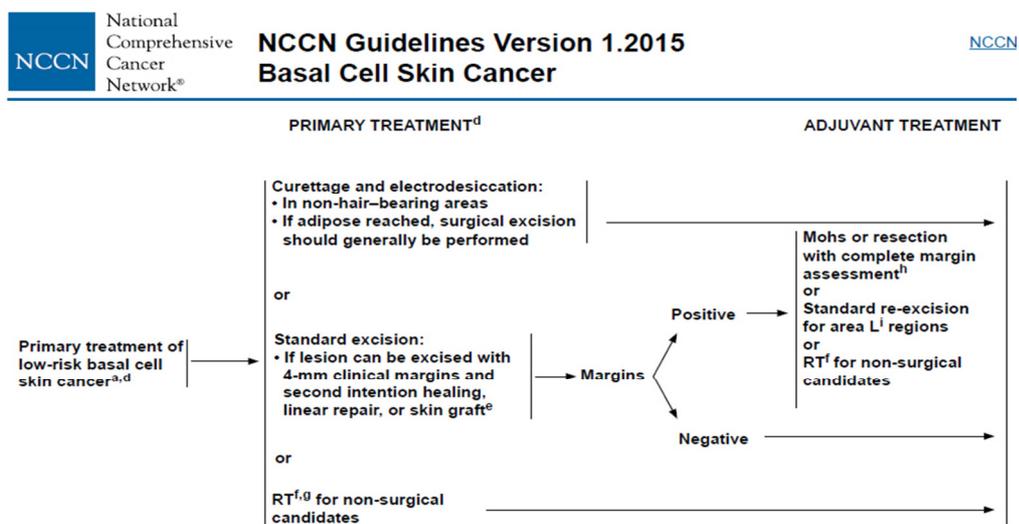


Figura 3. Algoritmo de tratamiento del CBC de bajo riesgo según las NCCN.

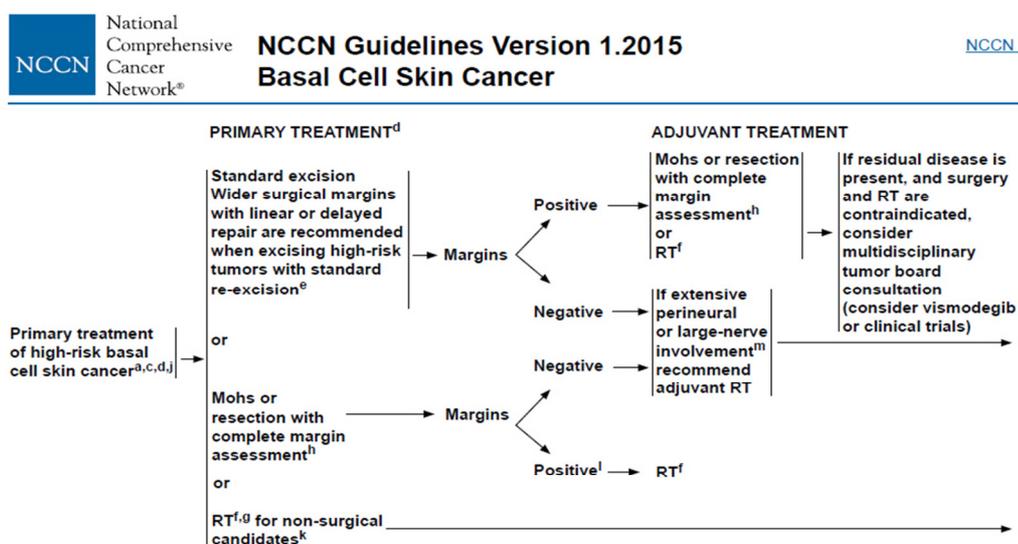


Figura 4. Algoritmo de tratamiento del CBC de alto riesgo según las NCCN.

Para comparar los resultados obtenidos entre los distintos tratamientos hemos de valorar distintos factores: duración del seguimiento, el porcentaje de tumores de alto riesgo tratados, si son tumores primarios o recurrencias y como se tipifican las recurrencias. La evidencia basada en estudios controlados, aleatorizados y con seguimiento a cinco años es escasa, así es complicado comparar la eficacia de las distintas alternativas terapéuticas.

La tasa de recurrencia se relaciona con el tamaño de la lesión, la localización facial, los subtipos histológicos agresivos, además de con el tratamiento seleccionado (39).

1.1.3.1. Cirugía

El tratamiento gold standard continúa siendo la cirugía convencional. `

Un margen de 4-5 mm nos garantiza hasta un 95% de tasas de curación, en tumores grandes y morfeiformes se precisan márgenes más amplios hasta 13-15 mm para alcanzar tasas del 95% (56, 57).

El estudio histopatológico con cortes verticales en hematoxilina eosina sólo permite la valoración del 44% de los márgenes en el mejor de los casos, pudiendo explicarse así las recurrencias a pesar de una extirpación completa inicial (58).

Cuando la extirpación quirúrgica de un CBC es incompleta se observan recurrencias entre el 21-41% de los pacientes (hasta un 17% si el borde periférico es el

afecto y del 33% si el profundo es positivo). Si se reextirpa se encuentra persistencia tumoral histológica hasta en el 54% de los casos (52). Si la lesión se localiza en región facial se recomienda exéresis nuevamente ya que el 24% de los tumores que recidivan se tornan más agresivos histológicamente, sobre todo en lesiones perinasales, perioculares y periauriculares (59).

Las tasas de recidiva se sitúan entre el 1.3-10% en CBC primarios y >17% en CBC recurrentes (60).

La cirugía de Mohs o cirugía controlada al microscopio, presenta tasas de curación a cinco años entre el 99% en lesiones primarias y el 95% en lesiones recurrentes (61).

En lesiones recurrentes se observan tasas de recidiva inferiores con cirugía de Mohs que con cirugía convencional (60).

Está indicada cuando el tumor se localiza en áreas de alto riesgo, tumores grandes, en los subtipos histológicos morfeiforme, infiltrativo, micronodular o basoescamoso, bordes mal definidos, invasión perineural y en recidivas tumorales (43).

Una reconstrucción quirúrgica compleja, si los márgenes de la pieza están afectados o dudosos puede enmascarar clínicamente una recurrencia.

El resto de tratamientos que comentaremos se indican en lesiones de bajo riesgo o cuando la cirugía está contraindicada.

1.1.3.2. Curetaje y electrodisecación

El curetaje con electrodisecación presenta tasas de curación a cinco años de hasta el 92%, siempre en lesiones de bajo riesgo que no asienten sobre cuero cabelludo o zona de la barba y que no afecte al tejido subcutáneo (61). Con tasas de curación de hasta el 97% en lesiones de pequeño tamaño en cuello, tronco y extremidades (51).

No debe considerarse como alternativa terapéutica en tumores recurrentes, con bordes mal definidos o en subtipos histológicos de alto riesgo (40, 43).

Sus resultados son muy dependientes de la selección adecuada de la lesión (pequeñas lesiones nodulares o superficiales) y de la experiencia del dermatólogo.

En un estudio realizado en 69 pacientes, tras la realización del curetaje con electrocoagulación se extirpó de forma inmediata la lesión con cirugía de Mohs y se encontró que hasta en un 33% de las lesiones tratadas se demostraba persistencia tumoral, con una clara diferencia según la localización tumoral; un 47% en región facial y un 8,3% en tronco y extremidades (62).

Si se aplica en localizaciones de alto riesgo y subtipos histológicos agresivos las tasas de recidiva se sitúan entre el 21-26% (63).

1.1.3.3. Crioterapia

La criocirugía se indica en lesiones de bajo riesgo, con tasas de curación hasta el 99% muy dependiente de la experiencia del dermatólogo (52, 64, 65) y tasas de recidiva a cinco años entre el 4-17% (66).

1.1.3.4. Radioterapia

La radioterapia se usa en el CBC sobre todo como terapia adyuvante en pacientes con extirpaciones incompletas y como alternativa a la cirugía en pacientes en los que esta está contraindicada.

Bien radioterapia superficial para lesiones de hasta 6 mm de profundidad o terapia con baño de electrones en aquellas de mayor grosor o braquiterapia en aquellas superficies curvas.

Se publican tasas de curación del 91.3% en tumores primarios y del 90.2% en recurrencias (67). La recurrencia se estima en 8.7% en tumores primarios (61).

No se recomienda su utilización en pacientes menores de 60 años, en pacientes con síndrome de Gorlin, en pacientes con enfermedades del tejido conectivo, en recurrencias de CBC tratados previamente con radioterapia ni tampoco se considera apropiada su indicación en párpado superior por el riesgo de queratinización de la conjuntiva, y con precaución en pabellón auricular por probabilidad de daño del cartílago subyacente y en puente nasal por radionecrosis (52).

1.1.3.5. Tratamientos tópicos: imiquimod y 5-fluoracilo

Los tratamientos tópicos como el imiquimod y el 5- fluoracilo, no alcanzan las tasas de curación de los tratamientos quirúrgicos pero son alternativas terapéuticas importantes (68, 69).

Según las guías NCCN junto con la crioterapia y la terapia fotodinámica se reservan para cuando existe contraindicación para la cirugía (40).

El imiquimod, es un inmunomodulador agonista de los receptores Toll-like 7 que estimula la producción de varias citocinas (INF- α ,TNF, IL-1, IL-6, IL-8) implicadas en la muerte celular mediada por células T citotóxicas, indicado en el tratamiento del CBC superficial (CBCs). Con tasas de curación a los cinco años en torno al 85% (70, 71).

En el CBC nodular (CBCn) los datos son escasos con tasas de curación entre el 42-76% (42) y persistencia histológica tras el tratamiento entre el 24-29% (72).

El 5-fluoracilo al 5% en crema, es un antimetabolito de las pirimidinas que interfiere con la síntesis de ADN, con indicación en el tratamiento de las queratosis actínicas. Con pautas de dos veces al día hasta 11 semanas se obtienen tasas de curación de hasta el 90% en CBCs, pero no tienen seguimiento a largo plazo (73).

1.1.3.6. Terapia fotodinámica

Recientemente se ha introducido la TFD en el tratamiento del precáncer (queratosis actínicas) y el CBCs (74-80).

Las guías británicas y canadienses para el manejo del CBC perfilan el marco terapéutico de la TFD (43, 51) (figura 5,6,7 y 8).

Telfer et al (43) consideran la TFD una buena alternativa de tratamiento en pacientes con CBCs primario o recurrente en áreas de bajo riesgo y en el CBCn únicamente cuando son tumores pequeños y en áreas de bajo riesgo.

Table 3 Primary basal cell carcinoma (BCC): influence of tumour type, size (large = > 2 cm) and site on the selection of treatment

BCC type: histology, size and site	PDT	Topical imiquimod	Curettage and cautery	Radiation therapy	Cryosurgery	Excision	Mohs surgery
Superficial, small and low-risk site	**	**	**	?	**	?	X
Nodular, small and low-risk site	*	-	**	?	**	***	X
Infiltrative, small and low-risk site	X	X	*	*	*	***	?
Superficial, large and low-risk site	***	**	**	*	**	*	?
Nodular, large and low-risk site	-	-	**	**	**	***	?
Infiltrative, large and low-risk site	X	X	-	*	*	***	**
Superficial, small and high-risk site	*	*	*	**	*	**	*
Nodular, small and high-risk site	-	-	*	**	**	***	**
Infiltrative, small and high-risk site	X	X	-	*	*	**	***
Superficial, large and high-risk site	*	*	-	*	*	**	**
Nodular, large and high-risk site	-	X	X	-	*	**	**
Infiltrative, large and high-risk site	X	X	X	X	X	*	***

PDT, photodynamic therapy; ***, probable treatment of choice; **, generally good choice; *, generally fair choice; ?, reasonable, but not often needed; -, generally poor choice; X, probably should not be used.

Figura 5. Recomendaciones para el tratamiento del CBC primario según las guías británicas. De Telfer NR et al (43).

Table 4 Recurrent basal cell carcinoma (BCC): influence of tumour type, size (large = > 2 cm) and site on the selection treatment

BCC type: histology, size and site	PDT	Topical imiquimod	Curettage and cautery	Radiation therapy	Cryosurgery	Excision	Mohs surgery
Superficial, small and low-risk site	**	*	*	*	**	**	-
Nodular, small and low-risk site	-	X	**	**	**	***	-
Infiltrative, small and low-risk site	X	X	-	**	**	***	*
Superficial, large and low-risk site	**	*	*	**	**	*	*
Nodular, large and low-risk site	X	X	-	*	*	***	*
Infiltrative, large and low-risk site	X	X	-	*	*	**	**
Superficial, small and high-risk site	?	X	*	*	*	**	**
Nodular, small and high-risk site	X	X	*	*	*	***	**
Infiltrative, small and high-risk site	X	X	X	*	*	**	***
Superficial, large and high-risk site	?	X	X	*	-	**	**
Nodular, large and high-risk site	X	X	X	-	-	**	***
Infiltrative, large and high-risk site	X	X	X	-	-	*	***

PDT, photodynamic therapy; ***, probable treatment of choice; **, generally good choice; *, generally fair choice; ?, reasonable, but not often needed; -, generally poor choice; X, probably should not be used.

Figura 6. Recomendaciones para el tratamiento del CBC recurrente según las guías británicas. De Telfer NR et al (43).

Zloty et al (51) indican que la TFD debe ser considerada siempre en áreas de bajo riesgo en pacientes con CBCs cuando se buscan alternativas no quirúrgicas y no la consideran apropiada para el tratamiento del CBCn.

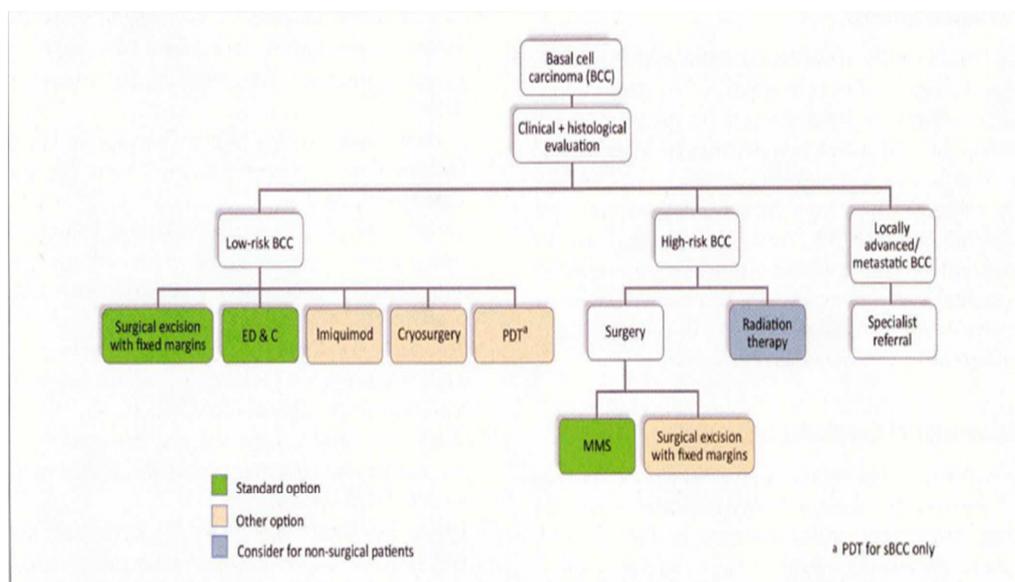


Figura 7. Algoritmo de tratamiento de CBC según las guías canadienses. De Zloty D et al (51).

Recommendation	Level of Evidence ^a	Strength of Recommendation ^b
All clinical lesions suspicious for BCC should undergo biopsy for histology	NA	Strong
Treatment selection for low-risk BCCs (see Table 1) should consider individual tumour characteristics and patient needs/preferences. Treatment options include:		
<i>Surgical excision with predetermined margins</i>		
Surgical excision represents a first-line treatment for primary BCCs at low risk for recurrence	Moderate ^{25,42}	Strong
Surgical excision should be used preferentially over cryosurgery (with or without curettage) for BCCs at low risk of recurrence, located on the head and neck regions	Low ⁵⁵	Strong
Well-defined BCC <2 cm should be excised with surgical margins of 3-4 mm	Moderate ^{31,94}	Strong
<i>Electrodesiccation and curettage</i>		
ED&C may be used for treating primary, low-risk BCC, selected for both site and size: <2 cm on trunk and extremities, <1.0 cm on head and neck	Moderate ^{24,50}	Strong
<i>Photodynamic therapy</i>		
PDT may be used for sBCC when a nonsurgical modality is required, many sBCC are present, or cosmetic outcome is important	Moderate ⁵⁹	Strong
PDT is recommended over cryosurgery for sBCC when a nonsurgical modality is required and cosmetic outcome is important	Moderate ⁶²	Strong
However, PDT is not appropriate for nBCC	Moderate ⁶¹	Strong
<i>Topical therapy</i>		
5% imiquimod 5x/w for 6 weeks is recommended for primary sBCC on the trunk and limbs when an alternative to surgery is required	High ^{75,77-79,83,84}	Strong
Alternative regimens may be used by experienced practitioners		
<i>Cryosurgery</i>		
Cryosurgery, performed by a physician experienced in this technique, is an option for low-risk, smaller (<2 cm) tumours on low-risk sites when surgical excision is not an option	Moderate ^{24,54}	Strong
Treatment selection for high-risk BCC should consider individual tumour characteristics and patient needs/preferences. Treatment options include:		
MMS, if available, may be considered as a first-line option for high-risk primary BCC, incompletely excised high-risk BCC, and most recurrent BCCs amenable to surgery	High ^{42,45,48}	Strong
<i>Surgical excision with predetermined margins</i> represents an alternative for high-risk BCC if MMS is unavailable	Moderate ⁴²	Strong
High-risk and large BCC should be excised with surgical margins of 6-10 mm if not constrained by functional limitations of the site	Very Low	Weak
<i>Radiation therapy</i> , which may be used in selected cases for treatment of high-risk primary BCCs when surgery is contraindicated or could be disfiguring	Moderate ^{67,69,72}	Weak
Surgery is generally preferred to radiation therapy for facial BCC; RT may be an option for nonsurgical candidates	High ^{69,72}	Strong
Patients with locally advanced or metastatic BCC should be referred for specialist care for discussion of possible vismodegib therapy	High ^{90,91,95}	Strong
All patients with a history of BCC should undergo lifelong follow-up as follows:	NA	Strong
- Patients with a history of BCC should receive annual skin checks, risk counselling, and education on prevention and self-monitoring		
- Patients treated with nonsurgical modalities or who did not receive histological confirmation of tumour clearance should undergo 6-monthly skin checks for up to 3 years, then yearly thereafter		

Figura 8. Recomendaciones para el tratamiento del CBC de bajo y alto riesgo según las guías canadienses. De Zloty D et al (51).

Igualmente las guías NCCN para el tratamiento del CBC (40) consideran la TFD como alternativa terapéutica en pacientes con CBCs en áreas de bajo riesgo cuando la cirugía está contraindicada.



PRINCIPLES OF TREATMENT FOR BASAL CELL SKIN CANCER

- The goal of primary treatment of basal cell skin cancer is the cure of the tumor and the maximal preservation of function and cosmesis. All treatment decisions should be customized to account for the particular factors present in the individual case and for patient's preference. Customary age and size parameters may have to be modified.
- Surgical approaches often offer the most effective and efficient means for accomplishing cure, but considerations of function, cosmesis, and patient preference may lead to choosing radiation therapy as primary treatment in order to achieve optimal overall results.
- In certain patients at high risk for multiple primary tumors, increased surveillance and consideration of prophylactic measures may be indicated.
- In patients with low-risk, superficial basal cell skin cancer, where surgery or radiation is contraindicated or impractical, topical therapies such as 5-fluorouracil, imiquimod, photodynamic therapy (eg, aminolevulinic acid [ALA], porfimer sodium), or vigorous cryotherapy may be considered, even though the cure rate may be lower.

La TFD podría ser más eficiente que la cirugía, pero hasta el momento presenta menor efectividad a largo plazo en el tratamiento del CBCn (81, 82) con más de 1-2 mm de grosor limitada por el poder de penetración del fotosensibilizante (FS) y de la fuente de luz, que es el grupo de pacientes que nos ocupa.

Para el tratamiento del CBC localmente avanzado y/o metastásico se ha aprobado recientemente el vismodegib, un inhibidor de la vía del hedgehog con tasas de respuesta entre el 43-60% y el 30-50% respectivamente (83-85).

La aparición de un nuevo CBC en pacientes que hayan tenido previamente un CBC es frecuente, sobre todo en el primer año. Entre un 30-40% en los tres primeros años (86) y hasta un 50% en los cinco primeros años (87). En España los datos publicados se sitúan en torno al 22% en los cinco primeros años (88). Representa según Marcil y cols un riesgo diez veces superior que la población general. Las tasas más altas se observan en pacientes que han tenido dos o más CBC (89).

Se describen una serie de factores de riesgo (42) que se asocian con mayor riesgo de recidiva independientemente del tratamiento seleccionado:

- Tumores de >2 cm de diámetro.
- Localización en cara (sobre todo en zona H) y cuello.
- Bordes mal definidos.
- Tumores recurrentes.
- Radioterapia previa.
- Inmunosupresión.
- Invasión perineural.
- Subtipo morfeiforme, infiltrativo o basoescamoso.

En cuanto a la latencia temporal de las recidivas tras el tratamiento remarcar que un tercio de las mismas ocurre en el primer año, el 50% en los dos primeros años y hasta el 18% aparece entre el quinto y décimo año tras el tratamiento independientemente de la modalidad terapéutica utilizada (61).

No existe un criterio uniforme en cuanto al seguimiento a realizar tras el tratamiento en un paciente con CBC. Seguimiento anual durante 3 años o de por vida o seguimiento sólo si tumores recurrentes o múltiples o localizados en una área de riesgo (86).

1.2. Terapia fotodinámica

La TFD es una terapia no invasiva que precisa de la combinación de tres elementos un FS, una fuente de luz y oxígeno.

De forma esquemática consiste en la administración de un FS que se acumulará selectivamente en determinadas células o tejidos que posteriormente será activado por una fuente de luz adecuada y en presencia de oxígeno inducirá la fotooxidación de materiales biológicos y la subsiguiente muerte celular. Es importante destacar que ninguno de los tres elementos por separado es tóxico.

Su descubrimiento fue accidental, en 1900 Oscar Raab observó que tras la exposición solar en presencia de naranja de acridina se producía la muerte celular en cultivos del género Paramecia. Su profesor Von Tappenier continuó esta línea de investigación describiendo el mecanismo de acción de la TFD y publicaron el uso de eosina tópica y luz visible en el tratamiento de tumores cutáneos, condilomas planos y lupus vulgar.

Pero no es hasta los años 70 con Thomas Dougherty cuando se reexplora el campo de la TFD, considerándose el padre de la TFD moderna, al descubrir que un derivado de la hematoporfirina combinada con la exposición a fuentes de luz cercanas al infrarrojo podía destruir células tumorales sin afectar a tejidos sanos. Ya en 1990 Kennedy et al trataron 80 CBC con TFD con una respuesta completa en el 90% de las lesiones.

Los efectos fototóxicos se deben a la localización intracelular de FS y a los efectos inmunológicos con producción de interleucinas. La TFD tiene bajo potencial para causar daño en el ADN, mutaciones o carcinogénesis (90).

1.2.1. Fotosensibilizantes

El FS es una molécula que va a ser activada por una fuente de luz adecuada que se deposita en la célula/tejido diana.

Distintos FSs han sido utilizados en TFD. El FS ideal debe reunir las siguientes características (91):

- pureza química con buena estabilidad de almacenamiento,
- acumulación específica en el tejido diana,
- distribución homogénea,
- lipofilia que permita la difusión a través de las membranas biológicas,
- latencia temporal corta entre su aplicación y acumulación en tejido diana,
- vida media corta y una rápida eliminación de los tejidos normales,
- activación por una fuente de luz que nos permita una penetración tisular adecuada,
- alto rendimiento en la producción de especies reactivas del oxígeno, si la energía del FS en forma de triplete es menor de 94KJ/mol no puede generarse oxígeno singlete, y
- ausencia de toxicidad en la oscuridad.

Distintos fotosensibilizantes han sido estudiados para su empleo en TFD:

➤ **Porfirinas:**

- derivado de la hematoporfirina : porfímero sódico (Fotofrin® y sus derivados Photoheme® y Photosan®)
- dihematoporfirin ester/éter
- tetrasodio-meso-tetrafenilporfirinsulfonato
- metalotetra-azaporfirina

- 5,20-bis (4-sulfofenil)-10,15-bis (2metoxi-4-sulfofenil-21-tioporfirina(21-tioporfirina)
- Precusores de porfirinas: ácido 5-aminolevulínico, metil-ácido-5-aminolevulínico
- Porfíenos:
 - 9-acetoxi-2,7,12,17-tetra-N-propilporficeno
 - 2-hidroxietil-7,12,17-tris (metoxietil)porficeno
 - 23-carboxi-24-metoxicarbonilbenzol(2,3)-7,12,17 tris(metoxietil)porficeno
 - Bis-hidroxietil-7,12-di-N-propilporficeno
- Phthalocianinas:
 - Cloroaluminumtetrasulfophtalocianina
 - Cinc(II)phatocianina
 - Silicona naphthalocianina
 - Aluminum sulfonado phatalocianina
- Clorinas:
 - Monoaspartilclorina e₆
 - diaspartil clorina e₆
 - N-aspartil clorina e₆
 - anadil-clorin e₆ sodium, bacterioclorina a
 - derivado anillo monoacido A de benzoporfirina (BPD-MA; VERTEPORFIN®)
 - Meso-tetra (tetrahidroxifenil) clorina (m-THPC foscan®) (absorben en al región roja del espectro visible (640-700nm)
- Feoforbides: feoforbide a, bacteriofeoforbide
- Otros: furocumarinas (5-metoxipsoraleno,8-metoxipsoraleno), fenotiazinas, azul de metileno, rosa de bengala, purpurinas (tin-etioipurpurina), lutetium texafirinas (Lu-tex).

En la siguiente tabla vemos los principales fotosensibilizantes utilizados en la clínica con sus principales indicaciones.

Generic name	Chemical name	Approval	(Potential) indications
Benzvix	Benzyl δ -aminolevulinic acid	No ^a	Gastrointestinal tumors
BOPP	Boronated protoporphyrin	No ^a	Brain tumors
Hexvix	Hexyl δ -aminolevulinic acid	Yes ^b	Bladder cancer
Levulan	δ -Aminolevulinic acid	Yes ^c	Actinic keratosis
Lu-Tex	Lutetium texaphyrin	No ^a	Head and neck tumors, gynecological tumors
Metvix	Methyl δ -aminolevulinic acid	Yes ^d	Cervical cancers, prostate cancer, brain tumors
Pc-4	Phthalocyanine-4	No ^a	Basal cell carcinoma
Photochlor	2-(1-Hexyloxyethyl)-2-devinyl pyropheo-phorbide-alpha	No ^a	Cutaneous/subcutaneous lesions of diverse solid tumor origins
Photofrin, Porfimer sodium	Hematoporphyrin derivative, polyhematoporphyrin	Yes ^e	Basal cell carcinoma
		Yes ^f	Barrett's high-grade dysplasia
		Yes ^g	Cervical dysplasia and cervical cancers
		Yes ^h	Endobronchial cancer
		Yes ^f	Esophageal cancer
		Yes ^f	Gastric cancer
		Yes ⁱ	Papillary bladder cancer
		No ^a	Cholangiocarcinoma, brain tumors
Photosense	Aluminum phthalocyanine	Yes ^j	Head and neck cancer
SnET2	Tin ethyl etiopurpurin	No ^a	Breast cancer, basal cell carcinoma, Kaposi sarcoma, prostate cancer
Foscan, Temoporfin	Meso-tetrahydroxy-phenyl chlorine	Yes ^k	Palliative therapy of head and neck cancer
		No ^a	Prostate cancer, pancreas cancer, cholangiocarcinoma
Visudyne, Verteporfin	Benzoporphyrin derivative monoacid ring A	No ^a	Basal cell carcinoma

^aNot yet approved

^bEuropean Union (EU)

^cEU, USA

^dEU, Australia

^eCanada, EU, UK, USA

^fJapan

^gCanada, Denmark, Finland, France, Germany, Ireland, Japan, The Netherlands, UK, USA

^hCanada, Denmark, Finland, France, Ireland, Japan, The Netherlands, UK, USA

ⁱCanada

^jRussia

^kEU, Iceland, Norway

Tabla 3. Principales fotosensibilizantes y sus indicaciones clínicas. De Plaetzer et al (92).

En Dermatología los más utilizados son el 5-aminolevulinato (5-ALA) y el metilaminolevulinato (MAL) (93). Son profármacos que tras su aplicación tópica en la piel, penetran en el tejido diana donde, por la vía metabólica de síntesis del grupo hemo se transforman en la protoporfirina IX (PpIX), que es un metabolito de porfirinas y un FS endógeno potente.

Un factor fundamental es que el FS se localice en cantidad suficiente en el tejido tumoral.

Las porfirinas se acumulan en las glándulas sebáceas, en la epidermis y sobre todo en el tejido displásico e hiperproliferativo. Su principal limitación es la absorción por el estrato córneo.

El ALA es un ácido 5-amino-4-oxopentanoico, cuya fórmula molecular es $C_5H_{10}ClNO_3$ con un peso molecular de 167,61 g/mol. Es una molécula hidrofílica de modo que presenta dificultad para atravesar las membranas biológicas como el estrato córneo. Atraviesa la membrana celular por transporte activo al no poder entrar en las células por difusión. Así necesitamos concentraciones altas de ALA y tiempos de incubación largos para su mayor acumulación en el tejido diana.

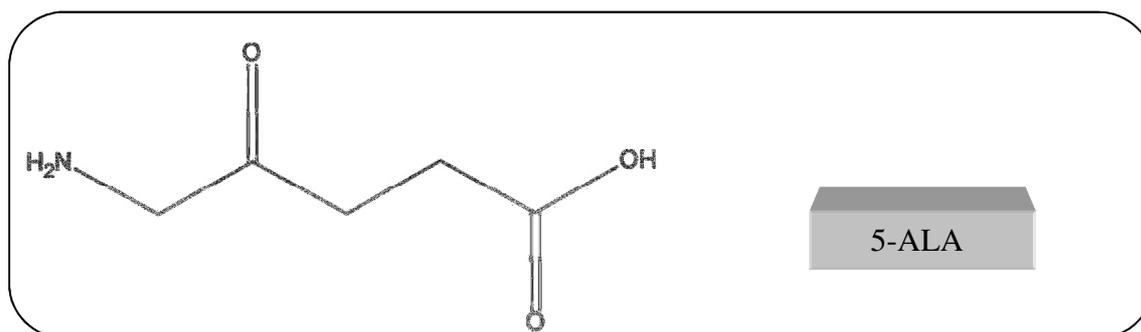


Figura 9. Estructura química 5-ALA.

El MAL es un derivado lipofílico del ALA que presenta una mayor penetración tisular, el grupo polar del ALA es cubierto por la esterificación con un alcohol. Su paso a través de la membrana celular es por transporte pasivo. Tras su absorción se disocia en ALA y alcohol metílico. A pesar de su lipofilia y su teórica mayor absorción no se han demostrado diferencias en cuanto a eficacia del tratamiento en dos estudios que comparan los dos FS (94, 95).

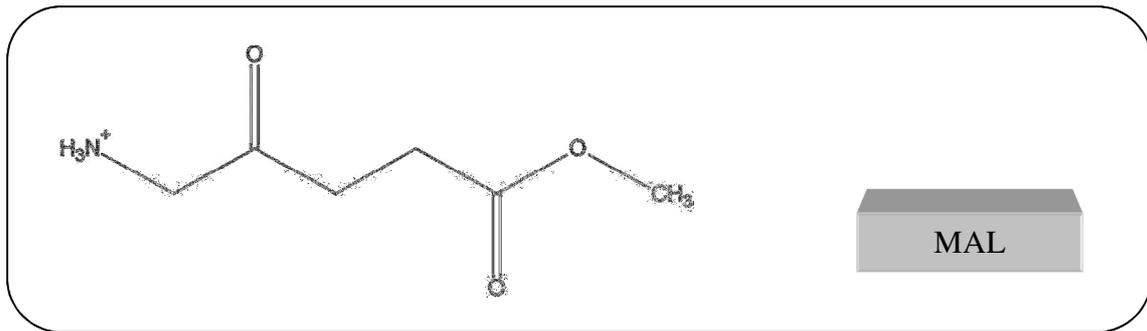


Figura 10. Estructura química MAL.

Sus principales ventajas son la aplicación tópica y que presenta fotosensibilidad local en la zona tratada durante 24-48 horas (96), y se evita por tanto la fotosensibilización generalizada de los FS administrados por vía sistémica.

El ALA y el MAL como ya comentamos son precursores de un FS endógeno potente: la PpIX (74), un producto intermedio en la ruta de la síntesis del grupo hemo. Esta vía está formada por una secuencia de ocho reacciones químicas catalizadas a su vez por ocho enzimas distintas.

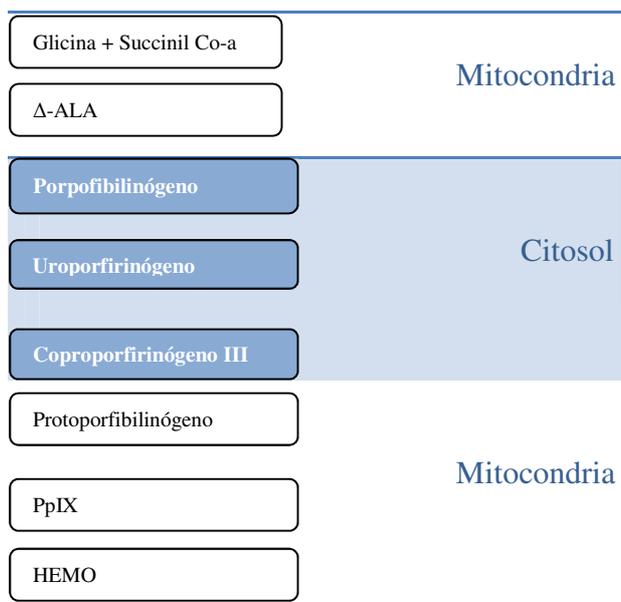


Figura 11. Vía metabólica de síntesis del grupo hemo.

Se inicia en la mitocondria con la formación del ácido-5 aminolevulínico a partir de glicina y succinil-CoA. Continúa en el citosol donde tras varios pasos enzimáticos se obtiene coproporfirinógeno III que de nuevo entra en la mitocondria y es oxidado para constituir el protoporfirinógeno IX; que tras perder 6 hidrógenos se transforma en PpIX. El último paso de esta vía es la incorporación del hierro al PpIX para obtener el grupo hemo.

La vía metabólica del grupo hemo está regulada por la disponibilidad de sustrato y un sistema de retroalimentación negativa por parte del propio grupo hemo. Al administrar ALA de forma exógena este sistema de retroalimentación negativa es rebasado y se obtiene como resultado una sobreproducción de PpIX, ya que la actividad de la ferroquelatasa (enzima responsable de la incorporación del hierro a PpIX) está limitada.

La TFD basada en estos profármacos se centra en tres hechos:

- todas las células poseen la capacidad de formar porfirinas a partir de precursores de hemo,
- en tejidos malignos y en regeneración se ha encontrado disminuida la actividad de la enzima ferroquelatasa,
- y en estas mismas células la actividad de la porfobilinogenasa está aumentada.

La síntesis de PpIX en las células tumorales o premalignas es 2-10 veces superior que en las células normales.

La penetración del FS ha sido estudiada en lesiones de entre 1-2 mm de espesor (97, 98) concluyendo, que tras la administración tópica del FS, la absorción se limita a lesiones de 1mm o menos. En lesiones más gruesas la absorción puede que no se presente hasta en un 50% de las mismas (99).

El curetaje, la ablación previa con láser CO₂, la asociación con dimetilsulfóxido (DMSO) o ácido etilendiaminotetracético, entre otros, son estrategias para aumentar la penetración del FS (100). Igualmente con la administración intralesional (101, 102) o sistémica (103, 104) del FS buscamos que este se distribuya uniformemente a nivel de la lesión, algo que es importante en lesiones de grosor superior a 1-2 mm.

La aplicación del FS por vía sistémica tiene como principal inconveniente la presencia de fotosensibilidad sistémica que puede durar días o meses en función del FS utilizado (veteporfin días y porfímero sódico un mes).

1.2.2. Fuentes de luz

Para obtener el efecto terapéutico deseado la longitud de onda de la fuente de luz seleccionada debe encontrarse en el rango del espectro de absorción del FS utilizado.

El espectro de absorción de las porfirinas tienen un pico máximo de absorción en la banda de Soret (360-400 nm) y cuatro picos menores en la banda Q entre 500 y 635 nm (504, 538, 576 y 635 nm). La mayor inactivación celular la producen en el primer pico pero si precisamos una mayor penetración deberemos utilizar el segundo pico aunque sea menos potente (105).

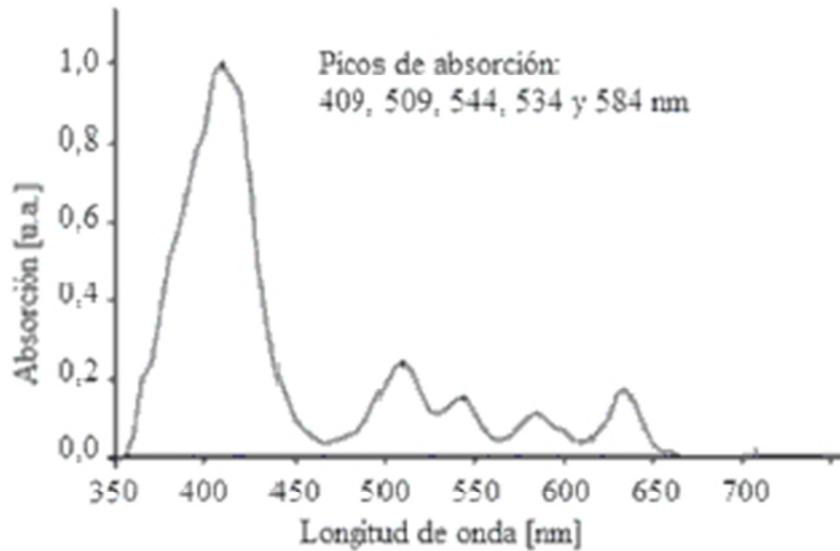


Figura 12. Espectro de absorción de las porfirinas.

Los cromóforos tisulares más importantes son el agua, la oxihemoglobina y la melanina. El espectro de absorción de estas moléculas determinan la ventana terapéutica de la TFD, situándola entre los 600-1200nm (figura 13). Esta franja se reduce hasta los 850 nm porque longitudes de onda superiores a esta no tienen un rendimiento energético suficiente para producir cantidades suficientes de O_2 singlete.

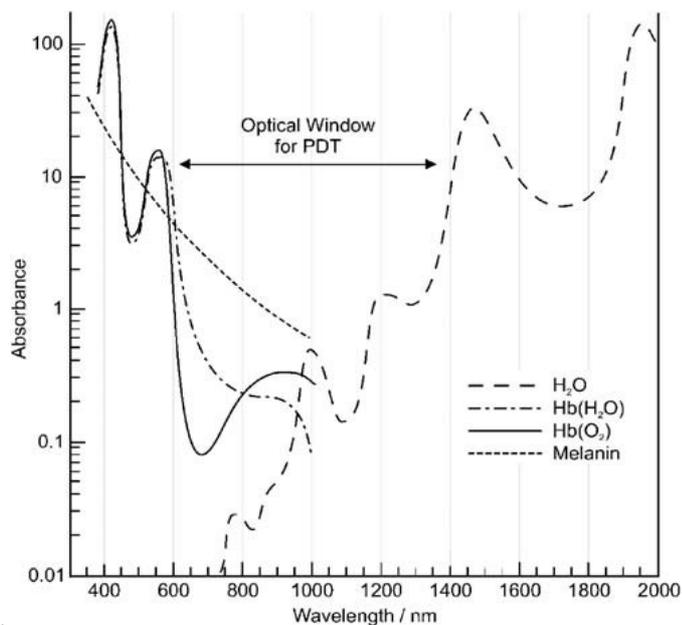


Figura 13. Ventana óptica de la TFD. De Plaetzer et al (92).

La fuente de luz ideal debe:

- emitir en un espectro adecuado que sea absorbida por el FS,
- ser capaz de penetrar en la piel lo suficiente para alcanzar la diana,
- tener una fluencia y duración adecuada para producir la reacción fotodinámica, y
- la absorción por otras biomoléculas debe ser escasa, tales como la hemoglobina y el agua.

Las fuentes de luz más utilizadas se mueven en el rango del azul (450-495 nm) y del rojo (620-750 nm). Las primeras tienen mayor afinidad por el FS, pero penetran menos que la luz roja.

Entre las fuentes de luz utilizadas están: i) las lámparas de luz no coherentes: lámparas halógenas (600-800 nm), lámparas de arcos de xenón (600-660 nm), lámparas con filamentos incandescentes (412-422 nm), diodos emisores de luz, ii) los láseres y iii) luz pulsada intensa.

Fuentes de luz no coherentes: emiten un haz grande con la ventaja de iluminar campos grandes, pudiendo tratar áreas grandes de forma simultánea.

Entre estas se encuentran, los diodos emisores de luz (LED), las lámparas de arcos de xenón y las lámparas con filamentos incandescentes.

Fuentes de luz coherentes: los láseres presentan una serie de ventajas sobre las fuentes de luz no coherentes, permiten seleccionar una longitud de onda determinada que maximiza la penetración tisular, permite aplicar la luz sobre áreas pequeñas con límites precisos, capacidad para administrar mayor energía en menos tiempo al presentar mayor irradiancia y se pueden acoplar a un cable de fibra óptica.

Luz pulsada intensa: permite usar longitudes de onda que se extienden entre el azul y los infrarrojos.

Con las fuentes de luz actuales debido a la anatomía humana, no se consigue una aplicación uniforme de la luz. Están en desarrollo sistemas de aplicación flexibles pendientes de su validación mediante ensayos clínicos en la práctica clínica habitual (107).

La penetración de la luz en la lesión depende tanto de la longitud de onda de la luz utilizada como de las propiedades ópticas del tejido sobre el que incide.

Al aplicar la luz sobre un tejido, la energía con que esta incide es atenuada debido a la dispersión, la absorción, la reflexión y la refracción de la luz. Las dos últimas pueden ser controladas en gran medida por la aplicación vertical de la fuente de luz.

Fuentes de luz con una longitud de onda de 630 nm presentan una penetración teórica entre 5-10 mm pero debido a la alta dispersión de la luz en la piel esta penetración se limita a 1-3 mm (108).

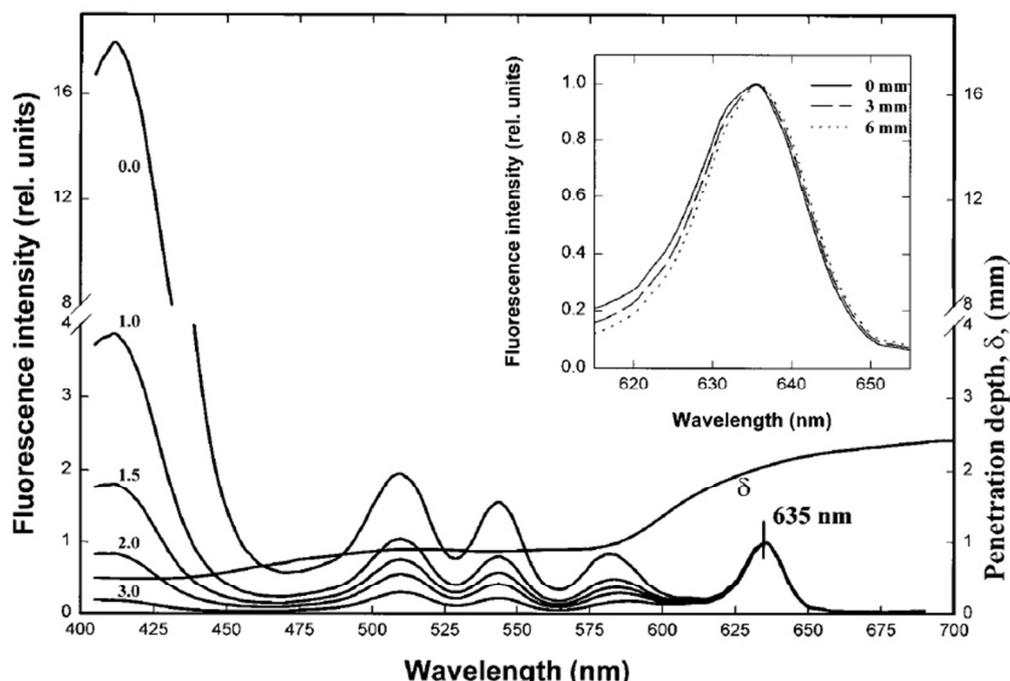


Figura 14. Penetración en la piel de la luz en función de su longitud de onda. De Peng et al (96).

Si las dosis de luz utilizadas son demasiado bajas se produce un daño subletal que es reparado y dosis demasiado altas se produce una depleción de oxígeno que disminuye por tanto la eficacia terapéutica.

1.2.3. Mecanismo de acción

El FS en su estado basal, presenta una configuración electrónica de mínima energía; que tras la absorción de un fotón de luz adecuada, se genera un estado excitado e inestable del mismo con un nivel mayor de energía.

En los estados excitados las moléculas tienen configuraciones electrónicas diferentes y mas energéticas que su estado fundamental, con una duración limitada, por lo que tienden a regresar a la configuración de mínima energía pasado este pequeño

lapso de tiempo (picosegundos o milisegundos) emitiendo fluorescencia o bien a un estado triplete más estable.

El esquema modificado de Jablonski ilustra las transiciones que se pueden producir entre las distintas configuraciones electrónicas de una molécula y si nos fijamos en él podemos entender mejor las reacciones que tienen lugar en TFD.

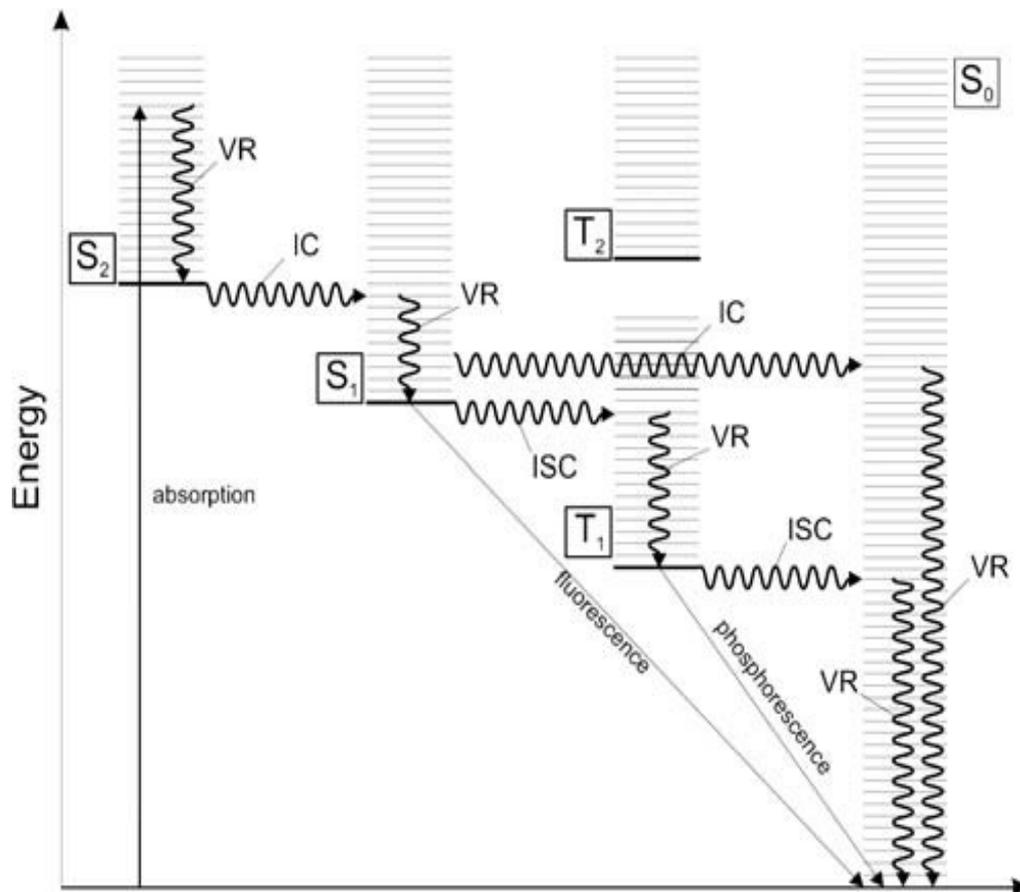


Figura 15. Esquema modificado de Jablonski. De Plaetzer et al (92). IC: conversión interna. ISC: entrecruzamiento de sistemas. VR: relajación vibratoria. Sx: estado singlete. Tx: estado triplete.

El FS en su estado basal se excita al ser iluminado y pasa a un estado intermedio inestable de corta duración. A partir de aquí pueden suceder las siguientes reacciones:

- el FS vuelve a su estado basal emitiendo fluorescencia

- el FS pasa a un estado excitado de menor nivel de energía también emitiendo fluorescencia
- el FS pasa a un estado triplete (con una mayor vida media) por un proceso de entrecruzamiento de sistemas
- el FS en estado triplete puede volver a su estado basal emitiendo fosforescencia o bien interactuar con moléculas vecinas con el consiguiente daño tisular. Este daño se debe a dos tipos de reacciones:
 - Reacción fotoquímica de tipo I, con la formación de radicales libres de O_2 (peróxidos, anion superóxido y radicales hidroxilo) por transferencia de electrones o átomos de hidrógeno, que producen muerte celular directa.
 - Reacción fotoquímica de tipo II, tiene como resultado el retorno del FS a su estado basal. La energía resultante de este tipo de reacciones se transfiere directamente al O_2 formando singletes de O_2 , que reacciona con distintas biomoléculas sobre todo a nivel de la membrana celular: lípidos insaturados, colesterol y algunos aminoácidos.

El oxígeno singlete no se puede generar mediante absorción directa de luz por la molécula de oxígeno, por lo que la fotosensibilización, constituye el método de elección para la preparación de oxígeno singlete.

Este tipo de reacciones son las que predominan en la TFD, al ser medios ricos en O_2 .

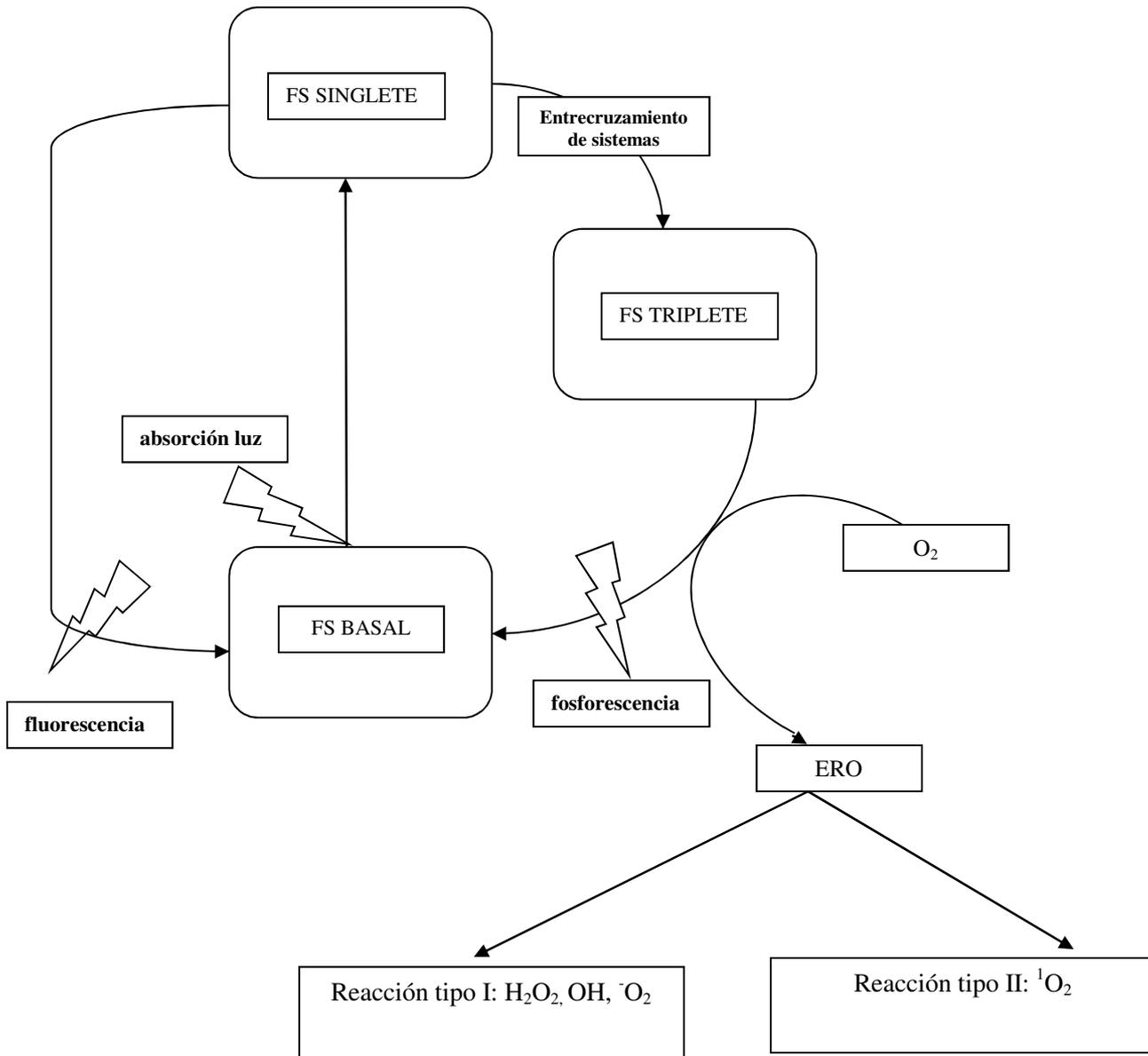


Figura 16. Mecanismo de acción de la TFD. ERO: especies reactivas de oxígeno.

El O₂ es necesario para que tenga lugar la TFD. Si se reduce la concentración de O₂ del 20% al 1%, la eficiencia de las reacciones fotodinámicas se reduce a la mitad. Esta depleción de O₂ se produce por dos vías durante la TFD: por el daño vascular durante la TFD y por el consumo de O₂ durante las reacciones oxidativas (96).

La TFD produce un daño directo sobre distintas dianas celulares, en relación con la localización del FS en el momento de la fotoactivación, al tener el oxígeno singlete una vida media corta ($<0,04 \mu\text{s}$) y un radio de acción de 5 a 20 nm. Así al utilizar el 5-ALA esta diana es la mitocondria de las células tumorales y endoteliales de la microvasculatura del tumor (109). Se rompe la cadena respiratoria celular, aumenta el Ca^{++} intracelular y disminuye el ATP (110, 111). Al mismo tiempo su vida media corta y su corto radio de acción favorece la preservación de las estructuras sanas que rodean a la lesión.

Además con la TFD se produce daño en la vasculatura neoplásica y una activación de la respuesta inmune antitumoral.

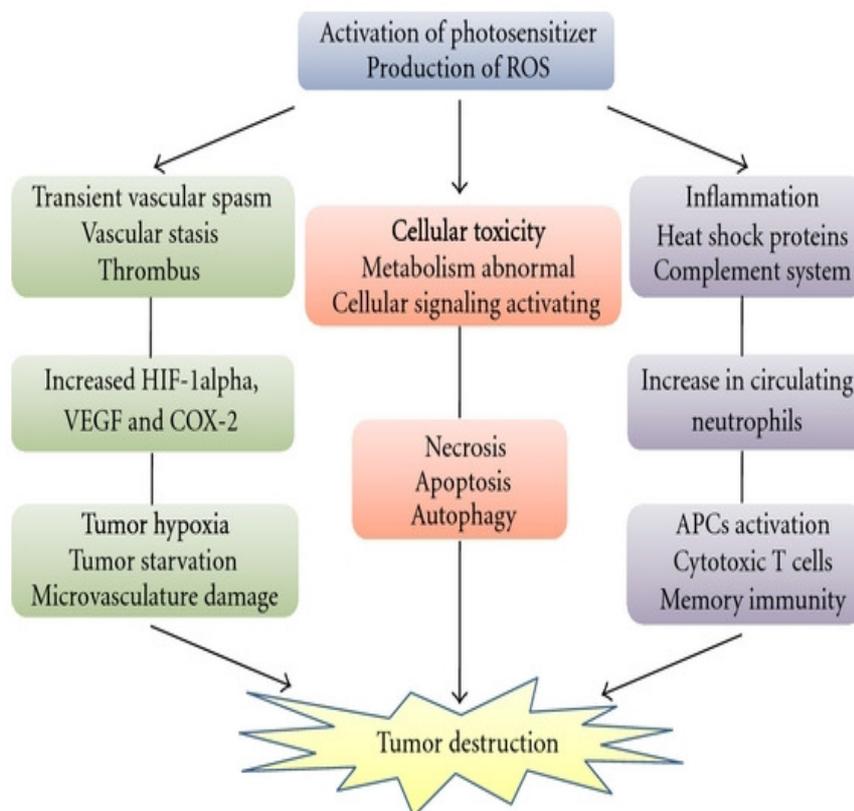


Fig 17. Mecanismos de muerte celular inducidos por TFD. Tomado de Wei Li et al (112).

El daño vascular se debe a la constricción de los vasos arteriolares, la formación de trombos en las vénulas y el éstasis del flujo sanguíneo, produciendo muerte indirecta de las células tumorales por privación nutricional. Este mecanismo sucede sobre todo en los fotosensibilizantes que se administran por vía i.v.

La respuesta inmune antitumoral se activa por la degradación de los fosfolípidos de membrana con liberación de mediadores inflamatorios con activación de proteínas de fase aguda, sustancias vasoactivas, factores del complemento y citocinas.

La TFD tiene bajo riesgo para causar daño en el ADN: mutación o carcinogénesis (113). Ya que la mayoría de los fotosensibilizantes no se acumulan de forma significativa en el núcleo celular.

1.2.4. Indicaciones en dermatología

La TFD está aprobada, en Europa, para el tratamiento de:

- queratosis actínicas,
- enfermedad de Bowen y
- carcinoma basocelular.

Los protocolos de tratamiento aprobados son:

- METVIX®, MAL 160 mg/gr , combinado con luz roja indicado en el tratamiento de queratosis actínicas, enfermedad de Bowen, CBCs y CBCn

- ALACARE®, 5-ALA en parche con luz roja, para el tratamiento de queratosis actínicas
- AMELUZ®, 5-ALA en nanoemulsión con luz roja para el tratamiento de queratosis actínicas.

En USA está autorizado el 5-ALA al 20% con luz azul, para el tratamiento de las queratosis actínicas.

Estos procedimientos autorizados tienen en común la aplicación tópica del FS y la irradiación superficial con la fuente de luz.

Los resultados obtenidos durante los primeros años en el tratamiento del CBC con TFD fueron resumidos por Peng et al, con una media en la tasa de respuesta completa en el CBCs del 87% frente al 53% en el CBCn (96) (Tabla 3).

TABLE 1
Summary of Published Clinical Studies Using Topical ALA-PDT in BCC

Source	Total no. of lesions (sBCC and nBCC)	ALA concentration in oil/water emulsion (w/w) and time applied (hrs)	Light source and wavelength (nm)	Light dose J/cm ² (mW/cm ²)	No. (%)			Follow-up (mos)
					CR	PR	NR	
Kennedy et al. (1990) ⁸	80	20%, 3-6	Tungsten >600	31.5-540 (150-300)	72 (90)	6 (7.5)	2 (2.5)	2-3
Kennedy and Pottier (1992) ⁹	>300	20%, 3-6	Tungsten >600	31.5-540 (150-300)	237 (79)	—	63 (21) ^a	3
Warloe et al. (1992) ^{13,14}	94	20%, 3	CVDL, 630	100 (100-150)	90 (96)	4 (4)	—	3
Svanberg et al. (1992) ¹⁵	21	20%, 6	Nd: YAGDL, 630	40-100 (100)	21 (100)	—	—	3-5
Wolf et al. (1993) ¹⁵	10 ^a 37	20%, 4-8	Tungsten unfiltered or Tungsten >570	30-100 (50-100)	4 (40) 36 (97)	— 1 (3)	6 (60) ^b —	3-12
Cairnduff et al. (1994) ¹²	10 ^a 16	20%, 3-6	CVDL, 630	125-250 (150)	1 (10) 8 (50)	9 (90) 8 (50)	— —	4-21
Svanberg et al. (1994) ¹²	55	20%, 4-6	Nd: YAGDL, 630	60 (110)	55 (100)	—	—	<14
Warloe et al. (1995) ¹⁴	25 ^a 141 24 ^b 56 ^b	20%, 3	CVDL, 630	40-200 (150)	25 (100) ^c 130 (92) 16 (67) 19 (34)	— 11 (8) 7 (29) 35 (62)	— — 1 (4) 2 (4)	3-12
Calzavara-Pinton (1995) ¹⁵	23 30 ^a	20%, 6-8	ArDL, 630	60-80 (100)	20 (87) ^d 15 (50) ^e	3 (13) ^d 9 (30) ^e	— 6 (20) ^f	24-36
Lui et al. (1995) ¹²	8	20%, 3	Tungsten >570	100 (19-44)	4 (50) ^g	3 (37) ^g	1 (13) ^g	3
Orenstein et al. (1995) ²¹	17	20% ALA + 2% DMSO + 2% EDTA, 4-5	Xenon, 600-720	100 (7)	17 (100)	—	—	3
Fijan et al. (1995) ²⁴	31 ^a 34	20% ALA + 3% DFO, 20	Halogen, 570-690	180-300 (50-300)	24 (77) 30 (88)	7 (23) 3 (9)	— 1 (3)	3-20
Weighted average	22 ^a 826 208 ^a				7 (32) 720 (87) 111 (53)	6 (27) 39 (5) 73 (35)	9 (41) 67 (8) 24 (12)	

ALA-PDT: 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy; BCC: basal cell carcinoma; sBCC: superficial BCC; nBCC: nodular BCC; CVDL: copper vapor-dye laser; Nd: YAGDL: neodymium: Yag-dye laser; ArDL: argon ion-dye laser; CR: complete response; PR: partial response; NR: no response; EDTA: ethylenediamine tetracetic acid; DMSO: dimethylsulfoxide; DFO: desferrioxamine.
^a <2 mm nBCC.
^b >2 mm nBCC, the criteria of clinical evaluation for CR, PR and NR (see text).
^c Data from repeated treatments.
^d All treated lesions were evaluated by histopathology 3 mos after PDT.
^e Assumed data, since the information was not provided.

Tabla 4. Resumen estudios publicados del tratamiento del CBC con TFD hasta 1997. De Peng et al (96).

Los resultados publicados en el tratamiento del CBC con TFD, a posteriori, se resumen en la siguiente tabla:

Autor	CBCs/CBCn	FS	Fuente luz/ Fluencia	Respuesta	Seguimiento	Observaciones
Morton et al 1998(114)	53 CBCs	5-ALA 20%	Arco xenón 630 ±15nm 150 J/cm ²	70% RC 4 h incubación vs 100% RC 6 h incubación	No especifica la duración del seguimiento, 3 recidivas en el grupo de 4 horas de incubación (5,18 y 22 meses)	En grupo de 4 h incubación si tumor <1mm RC 16/16, 1- 2 mm RC 3/7 y >2 mm 0/4 CBCs
Fink-Puches et al 1998(115)	95 CBCs	5-ALA 20%	Proyector diapositivas	RC 86%	3-60 meses (media 19 meses) Recurrencia 44%	1 sesión Seguimiento clínico/histológico
Soler et al 1999(116)	119 CBCn	5-ALA 20%	Luz halógena 570-700nm 100J/cm ²	RC 92%	12-26 meses (media 17 meses) Recurrencia 5%	CBCn de >2mm espesor Curetaje previo y DMSO 92% 1 sesión 8% 2 sesiones AP en tronco y extremidades, no en cara y cuello (52%) Seguimiento clínico
Thissen et al 2000(117)	24 CBCn	5-ALA 20%	Luz no coherente roja 630±5nm 120 J/cm ²	RC 92%	No seguimiento	Debulking 1 sesión Estudio histológico pieza completa 3 meses
Haller et al 2000(79)	26 CBCs	5-ALA 20%	Luz no coherente 630 ± 15 nm 134 J/cm ²	RC 100%	15-45 meses (media 27 meses) Recurrencia 4%	2 sesiones Seguimiento clínico
Soler et al 2001(118)	131 CBCs 82 CBCn (<2mm) 86 CBCn (>2mm)	MAL 16%	Luz halógena 570-670nm 64 J/cm ² CBCs 78 J/cm ² CBCn	RC 91% CBCs 93% CBCn (<2mm) 86% CBCn (>2mm)	2-4 años (media 35 meses) Recurrencia: 9% CBCs 7% CBCn (<2mm) 14% CBCn (>2mm)	Debulking previo lesiones nodulares 1 sesión Seguimiento clínico AP en 23 pacientes

Wang et al 2001(119)	TFD: 22 CBCs y 25 CBCn Crioterapia: 17 CBCs y 24 CBCn	5-ALA 20%	Laser Nd:yag 635nm 60 J/cm ²	12 meses: persistencia tumoral en AP 25% TFD 15% crioterapia Persistencia clínica: 5%TFD 13% crioterapia	12 meses Recurrencia/persistencia TFD: 8/21 s 3/23 n Crioterapia 1/15 s 5/24 n	Comparado con crioterapia 1 sesión Seguimiento histológico (punch a 3 meses) Si lesión residual o recurrencia a los 3 meses nuevo tto (30% TFD vs 3% crioterapia)
Horn et al 2003(120)	49 CBCs 52 CBCn	MAL 16%	Luz no coherente roja 570-670 nm 75 J/cm ²	RC: 92% CBCs vs 85% histológica 87% CBCn vs 75% histológica	24 meses Recurrencia: 22% CBCS 14% CBCn	Afeitado lesiones nodulares 2 sesiones separadas por 1 semana Seguimiento histológico (punch)
Rhodes et al 2004(82)	53 CBCn TFD 52 CBCn cirugía	MAL 16%	Luz no coherente roja 570-670 nm 75 J/cm ²	RC 91% TFD vs 98% cirugía	24 meses NR o Recurrencia: 19% TFD (5 CBCn recurrieron) 4% cirugía (2 CBCn recurrieron) Recurrencia 5 años(121): 14% TFD (7 CBCn recurrieron) 4% cirugía (2 CBCn recurrieron)	“GENTLE” curetaje 2 sesiones separadas por 1 semana Comparado con cirugía Seguimiento clínico Si NR a los 3 meses otro ciclo tratamiento
Naidenov et al 2004(122)	39 CBCs 12 CBCn	5-ALA 20%	Luz visible 635 nm 150 J/cm ²	RC 62%	24 meses Recurrencia 35% CBCs 5% CBCn 67%	1 sesión RC no estratificada por tipo de tumor Seguimiento clínico
Vinciullo et al 2005(123)	92 CBCs 36 CBCn 31 CBC mixto	MAL 16%	Luz no coherente roja 570-670 nm 75 J/cm ²	RC : 93% CBCs 82%CBCn 86% CBC mix	24 meses RC: 82% CBCs (9 CBC recurrieron) 67% CBCn (7 CBC recurrieron) 81% CBCmixto (3 CBC recurrieron)	Curetaje lesiones nodulares 2 sesiones separadas por 1 semana Seguimiento histológico

Kuijpers et al 2006(94)	22 CBCn vs. 21 CBCn	5-ALA 20% vs. MAL 16%	Luz halógena 600-730nm 75 J/cm ²	Persistencia tumoral: Debulking + 5-ALA 2/11 No debulking + 5-ALA 4/11 Debulking +MAL 2/10 No debulking +MAL 4/11	No seguimiento	50% c/grupo debulking 2 sesiones Estudio histológico (exéresis lesión a 8 semanas) tras tratamiento Respuesta completa 72% independientemente del FS utilizado
Star et al 2006(124)	86 CBCs	5-ALA 20%	Láser argón 633nm 45 J/cm ²	RC a los 12 meses: 88%	44-82 meses (media 59 meses) 11/86 recurrencias	Iluminación fraccionada: (1.5-2.5 horas) 45 J/cm ² + 45 J/cm ² Seguimiento clínico (A-P si respuesta parcial o recurrencia)
De Haas et al 2006(125)	243 CBCs vs 262 CBCs	5-ALA 20%	Láser diodo 630nm LED 630nm Luz no coherente roja 590-650 nm	RC a los 12 meses 89% vs 97%	12-41 meses (media 21 meses) 13% recurrencia vs 4% recurrencia	1 iluminación 75 J/cm ² vs iluminación fraccionada 20 J/cm ² + 80 J/cm ² Seguimiento clínico
Schleier et al 2007(95)	112 CBCs	5-ALA 10% (72) vs MAL (40)	Láser diodo 630nm 120 J/cm ²	RC 61% 5-ALA 58% MAL	6 meses Recurrencia 11% 5-ALA vs 12% MAL	1 sesión Si RP a los 3 meses nueva sesión de tratamiento Seguimiento clínico
Surrenti et al 2007(126)	94 CBCs 24 CBCn	MAL 16%	LED 630nm 37 J/cm ²	RC 84/94 (89.4%) 12/23 (52%)	6-18 meses (media 12 meses) Recurrencia 2/84 CBCs (2.5%) 0/12 CBCn	Debulking 2 sesiones Seguimiento histológico (punch)

Berroeta et al 2007(127)	21 CBCn TFD 19 CBCn cirugía	5-ALA 20%	630 nm LASER 125 J/cm ²	12 meses NR 5/21 TFD vs 0/19 cirugía	12meses No recidiva 61.9 % sin recidiva 17% más persistencias o perdida seguimiento con TFD	“gentle” curetaje Se perdieron tres pacientes en el seguimiento Lo compara con cirugía y esta obtiene un 17% más de RC Seguimiento clínico
Whitaker et al 2007(128)	13 CBCn	MAL	LED 630nm 37 J/cm ²	RC 100%	7-26 meses (media 18 meses) No recidiva	Ablación tumoral previa láser CO ₂ 2 sesiones TFD Seguimiento clínico
Mosterd et al 2008(129)	83 CBCn TFD 88 CBCn Cirugía	5-ALA 20%	Halogena 585- 720 nm 75 J/cm ²	RC TFD 94% Cirugía 98%	Media 28 meses Recurrencia: TFD 25% Cirugía 0% NR o recurrencia: TFD: 21/83 (30%) Cirugía: 2/88 5 años(130): 67 meses media (0-106) 62% seguimiento ≥ 60 meses 23 recidivas TFD (30.7%) 2 recidiva CX (2.3%)	Debulking Dos exposiciones lumínicas en el mismo día separadas 60 min. Dosis total 150 J/cm ² Comparado con cirugía Seguimiento clínico Tasa libre de enfermedad con TFD a 5 años(130): 65% CBCn >0.7mm 94.4 % CBCn ≤0.7mm Seguimiento clínico
Basset-Seguin et al 2008(131)	114 CBCs TFD 105 CBCs crioterapia	MAL 16%	Luz no coherente roja 570-670 nm 75 J/cm ²	RC 97% TFD vs 94.9% crioterapia	5 años Recurrencia 22% TFD vs 20% crioterapia	1 sesión TFD 2 Ciclos congelación Seguimiento clínico
Szeimies et al 2008(132)	100 CBCs TFD 96 CBCs cirugía	MAL 16%	LED 630nm 37 J/cm ²	RC 92% TFD vs 99% cirugía	12 meses Recurrencia 9,3% TFD vs 0% cirugía	2 sesiones separadas por 1 semana Comparado con cirugía Seguimiento clínico

Smucler et al 2008(133)	286 pacientes con CBCn recurrente	MAL 16%	LED 635nm 37 J/cm ²	RC: 99.1% vs 98.39% vs 100%	12 meses RC 94.85% vs 91.75% vs 98.97%	2 sesiones 3 grupos: TFD vs Ablación con laser Er:yag vs Ablación con laser Er:yag plus TFD
Foley et al. 2009(134)	75 CBCn TFD vs 75 CBCn placebo	MAL 16%	Luz no coherente roja 570-670 nm 75 J/cm ²	RC 73% TFD vs 27%Placebo	No seguimiento: *Exéresis lesion para estudio histológico si NR o progresión a los 3 meses, si RP tras un segundo tratamiento a los 6 meses y las RC tras seis meses del último tratamiento	“Gentle” curetaje 2 sesiones separadas por 1 semana Si RP a 3 meses otro ciclo tto Comparado con placebo *
Christensen et al 2009(135)	24 CBCs 36 CBCn	5-ALA 20%	Luz halógena 500-700 nm 75-100 J/cm ²	RC 91.7%	72 meses Recurrencia 21% CBCs 17% CBCn	Curetaje previo y DMSO 35 pacientes dos sesiones 25 pacientes 1 sesión Seguimiento clínico (si sospecha AP)
Fantini et al 2011(136)	116 CBCs 78 CBCn	MAL 16% crema	LED 630nm 37 J/cm ²	RC 82%/33% NR 18%/67%	6-84 meses (23.5 media) Establece dos categorías: RC vs fallo tratamiento (no respuesta, respuesta parcial, y recurrencia)	2 sesiones separados 1 semana Si muy superficiales (n=42) 1 sesión sola Según grosor: <0.5mm 78% RC >0.5mm 51% RC No valora respuesta parcial Seguimiento clínico
De Vijlder et al 2012(137)	299 CBCs vs 274 CBCs	5-ALA 20%	Láser diodo 630nm LED 630nm Luz no coherente roja 590-650 nm		Seguimiento a 5 años RC 75% vs 88% Recurrencia 52/274 vs 31/299	1 iluminación 75 J/cm ² vs iluminación fraccionada 20 J/cm ² + 80 J/cm ² Valoración clínica (AP si sospecha recidiva) No diferencias según fuente de luz

Lindberg-Larsen et al 2012(138)	111 CBCs 40 CBCn	MAL 16%	LED (570-670 nm) 37 J/cm ²	Recurrencia 7%	Seguimiento 24 meses Recurrencia 31% (a los 12 meses recurrencia CBCs 13 % vs CBCn 28%)	2 sesiones Seguimiento clínico Las lesiones sin RC inicial se incluyeron como recurrencia
Lippert et al 2013(139)	56 CBCn	MAL 16%	LED 630nm 37 J/cm ²	RC 53/56 94.6% vs 45/56 (80.4%)	Seguimiento 18 meses RC 92.6% vs 80.4%	2 sesiones TFD Ablación laser de CO ₂ vs curetaje (1/2 tumor con cada alternativa) Valoración histológica
Arits et al 2013(140)	202 CBCs TFD vs 198 CBCs imiquimod vs 201 CBCs 5-fluoracilo	MAL 16%	LED 630nm 37 J/cm ²	RC 84.2% TFD vs 90% imiquimod vs 87.9% 5-fluoracilo	Seguimiento 12 meses RC 72.8% TFD vs 83.4% imiquimod Vs 80.1% 5-fluoracilo	2 sesiones TFD Seguimiento clínico
Fernández-Guarino et al 2014(141)	87 CBCs 49 CBCn	MAL 16%	LED 630nm 37 J/cm ²	RC 95% CBCs 49% CBCn	6-72 meses (34.4 media)	“Superficial” curetaje en lesiones nodulares 2 sesiones Valoración clínica
Shokrollahi et al 2014(142)	177 CBC: 34 CBCs 50 CBCn 74 CBC sin clasificar	MAL 16%	LED 635nm 37 J/cm ²	RC 100%	7.7 -68.5 meses (32.2 media) Recurrencia 2.82%	Ablación tumoral previa láser CO ₂ 2 sesiones Seguimiento clinic

Tabla 5. Resumen de estudios publicados del tratamiento del CBC con TFD. RC:respuesta completa RP:respuesta parcial NR:no respuesta..

La respuesta al tratamiento con TFD en el CBCn oscila entre el 33-100% en los diferentes estudios y la recurrencia también es muy variable entre el 5%- 67% (82, 94, 116-120, 123, 126-129, 133-136, 138, 139, 141-143).

Como observamos en la tabla, es prácticamente imposible comparar datos entre los distintos estudios debido:

- a la gran heterogeneidad de los protocolos de tratamiento utilizados: fundamentalmente en relación con la preparación inicial de las lesiones (“gentle” curetaje, “debulking”, “shave”, ablación con láser ...), pero también el tipo de FS, tiempo de incubación, fuente de luz (incluyendo tipo de luz coherente vs no coherente, espectro de emisión , dosis recibida, fraccionamiento), número de sesiones de tratamiento;
- los períodos de seguimiento son muy variables y de forma habitual cortos en el tiempo;
- la definición de respuesta tampoco es uniforme (respuesta completa, respuesta parcial vs no respuesta); y
- muchos estudios son series de casos.

Los estudios comparativos con el tratamiento de elección, la cirugía, muestran peores tasas de respuesta completa MAL-TFD vs cirugía a 3 meses 91% vs 98% (82) y ALA-TFD vs cirugía a 3 meses 94% vs 98% (129) y tasas de recidiva mayores a 5 años del 14% vs 4% (121) y del 30.7% vs 2.3% (129).

Los mejores resultados se obtienen al realizar modificaciones en el protocolo de tratamiento del CBC con TFD (2 sesiones de TFD separadas entre sí por 1-2 semanas) y

al realizar un tratamiento previo de la lesión tumoral (“debulking”, utilización de DMSO, láser CO₂) (116, 118, 139, 142).

En la bibliografía revisada se indica que la TFD es una buena alternativa para los CBCn “delgados”, pero no se define esta categoría en términos objetivos.

Se describen tasas de recurrencia del 43% si los tumores tienen un grosor superior a 1.3 mm vs del 15% si este grosor es inferior (pero sin significación estadística) (129).

La medición del grosor de una lesión obtenido a través del estudio histológico de una biopsia puede no ser representativo del espesor del tumor. Puede que el área del que realicemos la toma de la muestra no sea la de mayor grosor. Para obtener una valoración global de forma no invasiva de la lesión probablemente la ecografía cutánea y la microscopia confocal en la actualidad sean herramientas que puedan solventar esta limitación.

En la profundidad de los tumores más gruesos la concentración de PpIX no es homogénea y es insuficiente (97-99). Igualmente las fuentes de luz utilizadas son incapaces de alcanzar el tejido diana.

La eficacia del tratamiento dependerá tanto de la localización del FS como de la penetración y la selectividad de la fuente de luz.

Las guías europeas recomiendan sólo el tratamiento con TFD en los CBCn “delgados” cuando la cirugía está contraindicada o en pacientes en los que se asume un mayor riesgo de recidiva por preferencias personales, comorbilidades asociadas y/o resultado cosmético (144).

El grado de recomendación según las guías británicas para el tratamiento del carcinoma basocelular superficial es A con un nivel de evidencia de I y para el carcinoma basocelular nodular es B con un nivel de evidencia de I (43). El factor que mejor predice la respuesta del CBC es el subtipo histológico (141).

1.2.5. Otras indicaciones no autorizadas

INDICACIONES NO AUTORIZADAS (144)	Nivel de evidencia	Nivel de recomendación
Fotorrejuvenecimiento	I	A
Campo cancerización	I	B
Acné	I	B
Verrugas refractarias manos/pies/genitales	I	B
Leishmaniasis cutánea	I	B
Hiperplasia sebácea	IIi	C
Linfoma cutáneo células T	II-iii	C
Cicatrices hipertróficas/queloides	II-iii	C
Granuloma anular	III	C
Liquen escleroso	III	C
Poroqueratosis	III	C
Psoriasis	I	D
Necrobiosis lipoidica	III	D

Tabla 6. Indicaciones de tratamiento no autorizadas con TFD.

Grado de recomendación: A: hay una buena evidencia que apoya el uso de la técnica; B: hay bastante evidencia que apoya el uso; C: hay poca evidencia que apoya el uso de la técnica, D: hay bastante evidencia que apoya el rechazo de la técnica; E: hay buena evidencia que apoya el rechazo de la técnica.

Nivel de evidencia: I: evidencia obtenida de cómo mínimo un ensayo propiamente diseñado, randomizado y controlado; II-i: evidencia obtenida de un ensayo bien diseñado y controlado pero no randomizado; II-ii: evidencia obtenida de un ensayo analítico de casos controles o un estudio cohorte bien diseñado, preferiblemente de más de un centro o un grupo de investigación; II-iii: evidencia obtenida de múltiples series con o sin la intervención; III: opiniones de respetadas autoridades basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o publicaciones de comités de expertos; IV: evidencia inadecuada debido a problemas de metodología.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

- Valorar la respuesta clínica/histológica a corto plazo (3 meses) de la terapia combinada con ALA i.l. más láser diodo i.l. en el tratamiento del CBCn.
- Conocer la tasa de recidiva a largo plazo tras el tratamiento del CBCn con terapia combinada con ALA i.l. más láser diodo i.l.

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Pacientes

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con CBCn que fueron tratados en el Servicio de Dermatología del Complejo Asistencial Universitario de León, con terapia fotodinámica intralesional, durante un período de 29 meses, desde marzo del 2009 hasta agosto 2011.

Se incluyeron todos los pacientes con CBCn confirmado histológicamente que recibieron tratamiento con TFD intralesional según protocolo del Hospital (ANEXO I). Todos los pacientes tenían patologías asociadas o recibían tratamientos que contraindicaban la cirugía como primera opción. Tras ser informados debidamente del tratamiento que iban a recibir, así como de los efectos adversos del mismo, firmaron el consentimiento informado.

3.2. Recogida de datos

Se segregaron los datos de filiación, de los clínicos con el fin de cumplir la normativa en relación a la protección de datos de carácter personal.

Se revisaron las historias clínicas para la recogida de datos.

Las variables que se registraron fueron:

- ✓ edad,
- ✓ sexo,
- ✓ diagnóstico histopatológico,
- ✓ localización de la lesión,

- ✓ tamaño de la lesión,
- ✓ realización de ecografía cutánea,
- ✓ grosor de la lesión,
- ✓ realización de biopsia control,
- ✓ tiempo de seguimiento, y
- ✓ presencia de recidiva.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA v14.(College Station, TX: StataCorp LP). Se hizo descripción de las variables usando medidas habituales y sus intervalos de confianza. Para la descripción de los períodos sin recurrencia se hizo análisis mediante tabla de vida por el método actuarial.

RESULTADOS

4.1. Pacientes

Se incluyeron 23 pacientes. Las características de los pacientes quedan recogidas en la tabla 7.

	SEXO/ EDAD	DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO	LOCALIZACIÓN	ECO	TAMAÑO (mm) /GROSOR (mm)
1	V/ 83	CBCn	Nasal	NO	10x10
2	V/ 78	CBCn	Sien	NO	10X10
3	M/ 86	CBCn	Frontal	SI	11.9X8.4/3.6
4	M/ 50	CBCn	Malar	NO	10X10
5	V/ 82	CBCn	Nasal	NO	10X10
6	V/ 91	CBCn	Antebrazo Sien	SI	5X5/9 10X10/3.8
7	M/ 82	CBCn	Malar	SI	10X10/4.5
8	V/ 80	CBCn	Nasal	SI	6X6/3
9	M/ 59	CBCn	Cuero cabelludo Nasal	NO	10X10 3X3
10	V/ 85	CBCn	Nasal	NO	10X10
11	V/ 89	CBCn	Nasal	NO	12X3
12	V/ 79	CBCn	Preauricular	SI	17.4X4.6/14.4
13	V/ 82	CBCn	Occipital	SI	19X14/3.2
14	V/ 89	CBCn	Nasal	SI	10.5X2.3/10.5
15	M/ 76	CBCn	Frontal	SI	12X7/2.4
16	V/ 72	CBCn	Tronco	SI	14X10/3
17	V/ 63	CBCn	Nasal	SI	10X10/4
18	M/ 90	CBCn	Malar	SI	12X10/3.5
19	M/ 83	CBCn	Sien	NO	20X15
20	M/ 88	CBCn	Frontal	SI	13X13/4
21	M/ 82	CBCn	Nasal	SI	10X10/4
22	M/ 84	CBCn	Labio superior	SI	12X15/7
23	M/ 81	CBCn	Lumbar	SI	16X16/6

Tabla 7. Características clínicas de los pacientes. M:mujer V:varón.

De los 23 pacientes incluidos 11 eran mujeres y 12 varones con edades comprendidas entre los 50 y 91 años (media 79.7).

La localización más frecuente fue la nasal (9/25), seguida de la mejilla, frente y sien. La lesión era única en la mayoría de los pacientes, excepto en dos pacientes que presentaban dos CBCn.

El grosor medio de las lesiones a las que se realizó estudio ecográfico (16/25) fue 5.6 mm (2.4-14.4).

Pacientes	N=23	
Edad (años)	79.7	(50-91)
Sexo (M/V)	11/12	
Localización tumoral		
Nasal	9	
Malar	3	
Frente	3	
Sien	3	
Antebrazo	1	
Occipital	2	
Tronco	2	
Preauricular	1	
Labio superior	1	
Ecografía, nº pacientes	15	
Tamaño medio, 24 (mm)	11.6	(5-20)
Grosor medio, 15 (mm)	5,36	(2.4-14.4)

Tabla 8. Distribución de los pacientes según sus características clínicas.

Todos los pacientes completaron el tratamiento, con buena tolerancia al dolor.

Sólo un paciente precisó realizar un segundo tratamiento, por persistencia clínica en la consulta de revisión realizada al mes tras la realización del tratamiento.

22/23 pacientes acudieron a la revisión de control a los 3 meses , no presentando datos clínicos que sugirieran persistencia/recidiva y realizaron la biopsia en ese momento.

4.2. Respuesta inicial

En el estudio histológico realizado no se detectó presencia de CBC, en ninguno de los pacientes.

Se obtuvo una respuesta completa inicial en un 100% de los pacientes a los que se realizó la biopsia control y de un 95.6% de todos los pacientes tratados (si consideramos como recidiva al paciente que no realizó la biopsia control).

4.3. Seguimiento

Se realizó seguimiento clínico durante 101.6 personas-año (rango de 0 a 6.15 años) objetivándose una única recurrencia después de 1.6 años. Durante este período se produjeron 8 pérdidas de seguimiento, cinco de ellas por fallecimiento del paciente.

Año de seguimiento	Pacientes al inicio	Recidiva	Pérdidas de seguimiento	Supervivencia	Error estándar	[Intervalo de confianza del 95%. de la supervivencia]
1	23	0	2	1.00	0.00	
2	21	1	1	0.95	0.048	0.70- 0.99
3	19	0	1	0.95	0.048	0.70- 0.99
4	18	0	3	0.95	0.048	0.70 -0.99
5	15	0	1	0.95	0.048	0.70- 0.99
6	14	0	10	0.95	0.048	0.70 -0.99
7	4	0	4	0.95	0.048	0.70 -0.99

Tabla 9. Supervivencia sin recurrencia de los pacientes por año.

La supervivencia libre de enfermedad al año de seguimiento es del 95% con un IC 95% (0.70-0.99) manteniéndose en este valor como podemos ver en la siguiente gráfica, durante los años de seguimiento.

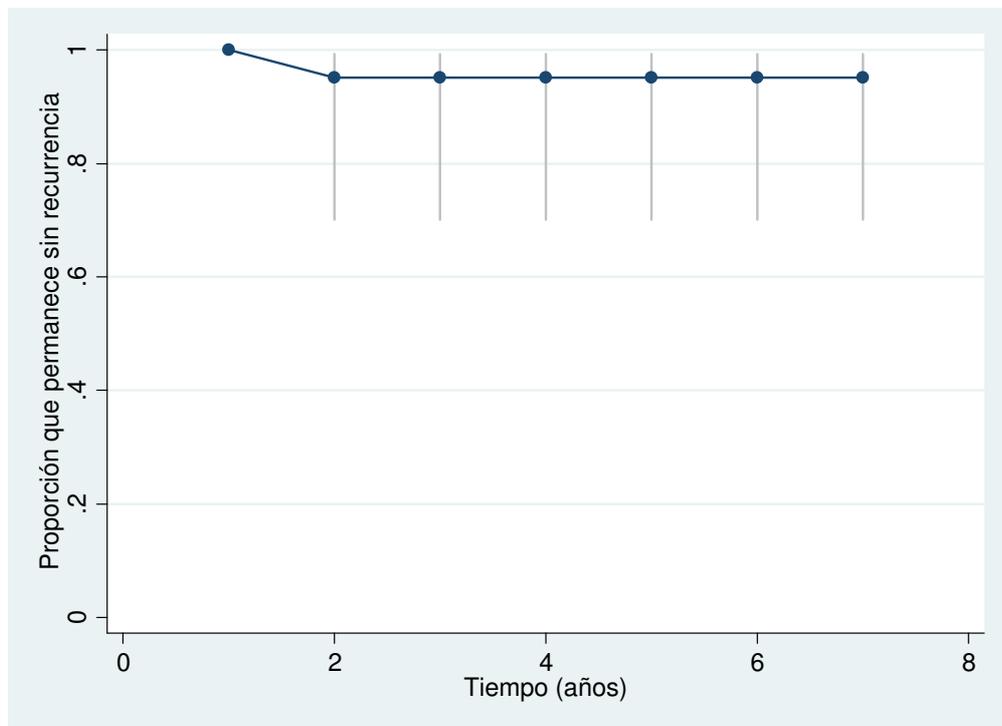


Figura 18. Proporción de pacientes libres de enfermedad/Tiempo.

La tasa de recurrencia es de 9.84 por 1000 personas-año de seguimiento (IC95%:1.39-69.87).

4.4. Análisis de sensibilidad

El paciente 21 presentó en su última revisión una dudosa recidiva clínica, a la que no se realizó estudio histológico de confirmación y se decidió seguimiento clínico. Se realizó un nuevo análisis de resultados considerándola como recidiva.

La tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años es del 90% con un IC 95% (64-97%) (figura 19).

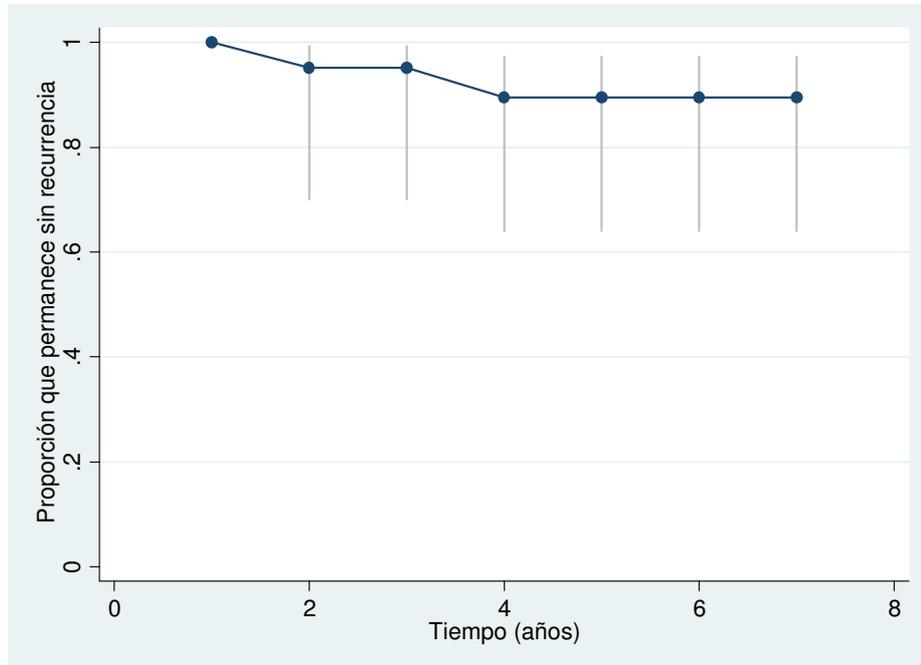


Figura 19. Proporción de pacientes libres de enfermedad/Tiempo (Análisis de sensibilidad).

La tasa de recurrencia sería 19.68 por 1000 personas-año de seguimiento (IC95%:4.92-78.70).

DISCUSIÓN

En este estudio hemos valorado la respuesta al tratamiento del CBCn, en una serie de 23 pacientes, con terapia fotodinámica intralesional, tanto inicial como a largo plazo, tras un período de seguimiento medio de 53 meses.

El CBC es el tumor maligno más frecuente en la raza caucásica y su incidencia está aumentando. La cirugía es el tratamiento de elección con tasas de curación inicial del 95% y tasas de recidiva a 5 años entre el 4%-10% (52).

Aumentar el arsenal terapéutico del tratamiento del CBCn es interesante debido a que nos encontramos con un volumen de pacientes cada vez mayor, con frecuencia de edad avanzada y con pluripatología asociada que pueden contraindicar el tratamiento de elección.

Las opciones no quirúrgicas que podrían ser utilizadas cuando la cirugía está contraindicada presentan tasas de recidiva más elevadas, son por tanto una segunda línea de tratamiento. Entre ellas se encuentran el curetaje con electrodisecación, la crioterapia, la radioterapia, imiquimod, 5-fluoracilo y la TFD.

La TFD tópica en el tratamiento del CBCn presenta una respuesta completa inicial entre un 33%-100% (60, 82, 116, 118, 120, 123, 133-136, 139, 141, 142). Las mejores respuestas se observan en aquellos casos en los que se realiza un pretatamiento de la lesión tumoral, de modo que el grosor de la lesión se reduce mediante curetaje, ablación con láser o se utilizan sustancias químicas que buscan aumentar la penetración del FS o bien modifican el protocolo de iluminación con fraccionamiento de las dosis.

Las tasas de respuesta completa a cinco años oscilan entre el 69,3%-82% (121, 129, 135).

Cúal es el lugar que debe ocupar la TFD en el tratamiento del CBCn todavía está por establecer. Aunque si existen directrices al respecto. Las guías de tratamiento del CBC no consideran actualmente a la TFD tópica como tratamiento de primera línea del CBCn. Igualmente las guías europeas de manejo de la TFD tópica recomiendan sólo el tratamiento con TFD en los CBCn “delgados” cuando la cirugía está contraindicada o en pacientes en los que se asume un mayor riesgo de recidiva por preferencias personales, comorbilidades asociadas y/o resultado cosmético (144).

La eficacia de la TFD convencional en el tratamiento del CBCn, presenta las limitaciones ya comentadas: la penetración del FS aplicado de forma tópica no llega más allá de 1-2 mm y la penetración de la fuente de luz aplicada de forma externa igualmente está limitada a 5-6 mm.

Morton et al propusieron que la respuesta a la TFD tópica estaba en relación con el grosor de las lesiones, en el grupo de pacientes que trataron observaron que los tumores de más de 2mm no respondían al tratamiento (114). La respuesta inicial al tratamiento decrece en relación con el grosor de la lesión tumoral, de un 60% en lesiones de 0.5-0.99 mm a un 33% en lesiones de ≥ 2 mm (136). La supervivencia libre de enfermedad depende del grosor de la lesión, en lesiones de 0.7 mm o menos se sitúa en un 94% frente a las lesiones de más de 0.7 mm que se reduce hasta un 65% (130). Estudios previos presentan recurrencias del 7% si los tumores tienen un grosor inferior a 2 mm y del 14% si es superior (118).

Se han propuesto distintas estrategias (100) que buscan aumentar la acumulación de PpIX en la zona a tratar y por tanto mejorar la eficacia de la TFD:

*actuar sobre la hiperqueratosis y/o estrato córneo: curetaje, microdermoabrasión, ablación con láser CO₂, láser de erbio;

*aumentar la penetración del FS tópico: uso de DMSO, ácido glicólico, iontoforesis;

*elevar la temperatura cutánea;

*interferir en la vía metabólica del grupo hemo, al añadir quelantes de hierro (DMSO, ácido etilendiaminotetracético) que al inhibir la ferroquelatasa produce la acumulación de PpIX, al bloquear su paso a grupo hemo;

*administrar el FS por vía sistémica o intralesional para obtener una distribución uniforme del mismo a nivel de la lesión, algo que es importante en lesiones de grosor superior a 1-2 mm.

En nuestro estudio proponemos realizar tratamiento del CBCn con TFD aplicando de forma intralesional tanto el FS como la fuente de luz, para obtener una mejor respuesta.

Fink-Puches et al (101) presentan el caso de un paciente con CBCs, que declina tratamiento quirúrgico, tratado con la aplicación de ALA 10% intralesional. Tras oclusión durante 4 horas realizó irradiación con luz visible (180 J/cm²), con resolución de la lesión en 4 semanas sin recidiva tras 54 meses de seguimiento.

Posteriormente Capuggi et al (102) en una serie de 10 pacientes con CBCn les administra ALA 1% intralesional e irradia externamente con luz roja ($100\text{J}/\text{cm}^2$), sin recurrencia clínica tras un seguimiento medio entre 3-6 meses.

La administración por vía sistémica del FS también ha sido estudiada:

- Lui et al. (103) trataron 54 pacientes con 421 CPNM con verteporfín ($14\text{ mg}/\text{m}^2$) administrado por vía intravenosa seguido de irradiación externa con luz roja (con tres protocolos de energías: 60-120 vs $180\text{ J}/\text{cm}^2$) entre 1-3 horas más tarde. Las mejores tasas de respuesta se observan en el grupo de pacientes tratados con $180\text{ J}/\text{cm}^2$, con respuesta completa inicial entre el 76-100% para los CBCn. El verteporfín está aprobado para su uso en la degeneración macular asociada a la edad. Se activa con una fuente de luz roja de $688 \pm 10\text{nm}$ que permite su penetración a niveles más profundos que otras fuentes de luz. Su principal inconveniente es que se produce fotosensibilidad sistémica durante varios días.
- Dos pacientes con 3 CBCn fueron tratados con porfímero sódico a dosis de $1\text{ mg}/\text{kg}$ administrado por vía intravenosa, seguido de aplicación intratumoral con láser de 630 nm ($0,5\text{W}$ 1000sec) 48 horas más tarde(104). Valoran la respuesta al tratamiento estimando el grosor de la lesión con ecografía, observando una reducción del mismo entre un 86-90%. No realizan seguimiento a largo plazo. La fotosensibilidad en este caso se prolonga hasta 1 mes tras su administración. El porfímero sódico se utiliza en el tratamiento paliativo del carcinoma de esófago, carcinoma de pulmón y en el esófago de Barret.

Hasta la fecha la aplicación intralesional de FS y de la fuente de luz para el tratamiento del CBCn, buscando que ambos se localicen a la profundidad deseada y evitando la fotosensibilidad sistémica, no había sido descrita.

En nuestra serie de 23 pacientes, observamos una respuesta completa inicial del 100% si incluimos todos los pacientes a los que le realizamos la biopsia control, bajando a 95,6% si consideramos como recidiva el paciente que no realizó la biopsia control por pérdida de seguimiento.

Durante el período de seguimiento realizado, con una media de 53 meses (0-73) observamos una única recidiva a los 19 meses.

La supervivencia libre de enfermedad a cinco años es del 95%, obteniendo resultados comparables a los obtenidos con el tratamiento de elección: la cirugía. Sin embargo estos resultados han de ser considerados con cautela por la amplitud del intervalo de confianza entre un 70-100%, siendo posible que estos resultados sean inferiores.

Cinco de nuestros pacientes tenían lesiones con grosores superiores a 5 mm, de manera que ni el FS ni la fuente de luz penetrarían lo suficiente para su tratamiento con TFD tópica. Durante el período de seguimiento realizado a estos pacientes, con una media de 49.6 meses (21-67 meses), no se objetivó recidiva.

Este protocolo optimiza el efecto de la TFD en lesiones de mayor espesor, es probable que la aplicación intralesional del FS y de la fuente de luz resuelva la

limitación de la penetración del FS y de la fuente de luz de la TFD tópica. Sería necesario un ensayo clínico que compare la TFD intralesional con la cirugía para poder establecer definitivamente su eficacia.

Es importante indicar las limitaciones que presenta nuestro estudio para poder realizar una adecuada interpretación de los resultados. Aunque no es un estudio randomizado se incluyeron todos los pacientes con CBCn tratados con TFD intralesional de forma sucesiva, para minimizar un probable sesgo de selección. Además el protocolo de tratamiento que se emplea en el servicio está estandarizado y fue el mismo para todos los pacientes. Se utilizó como medida de valoración de la respuesta al tratamiento la biopsia para minimizar los sesgos de medida. Se ha descrito que la tasa de recidiva de CBC tras el tratamiento con TFD aumenta de un 5% a un 25% cuando esta se valora mediante estudio histológico (119).

En otras patologías como el sarcoma de Kaposi (145), enfermedad de Paget (146) leishmaniasis (147), acné (148), verrugas (149), carcinoma epidermoide (150) también se ha descrito, la administración intralesional del FS, pero con aplicación de la fuente de luz externa, con buena respuesta.

Utilizando la misma aproximación terapéutica, aplicación intralesional de FS y fuente de luz se han tratado una serie de 27 pacientes con hidrosadenitis supurativa obteniendo una respuesta completa o buena respuesta en un 78% de los pacientes (151).

Para mejorar la eficacia de la TFD en el tratamiento del CBCn se han ensayado distintos métodos. Nosotros proponemos un nuevo protocolo de tratamiento que mejora

la respuesta del CBCn a la TFD. Su principal limitación es que no permite el tratamiento de áreas de gran tamaño ni del campo de cancerización.

Creemos que es una buena opción para el tratamiento de lesiones gruesas en pacientes ancianos, generalmente con pluripatología.

CONCLUSIONES

La TFD con aplicación intralesional del FS y de la fuente de luz es un tratamiento eficaz para el CBCn.

La aplicación intralesional del FS y de la fuente de luz probablemente resuelva la limitación de la TFD en el tratamiento de lesiones de grosor superior a 1-2 mm.

Es necesaria la realización de un estudio comparativo entre el tratamiento de elección (la cirugía) y la TFD intralesional para establecer su papel definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diepgen TL, Mahler V. *The epidemiology of skin cancer. Br J Dermatol.* 2002 Apr;146 Suppl 61:1-6.
2. Kim RH, Armstrong AW. *Nonmelanoma skin cancer. Dermatol Clin.* 2012 Jan;30(1):125-39, ix.
3. Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, Euvrard S, Stockfleth E, Abeni D. *Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. Br J Dermatol.* 2007 May;156 Suppl 3:1-7.
4. Bielsa I, Soria X, Esteve M, Ferrandiz C. *Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area. Br J Dermatol.* 2009 Dec;161(6):1341-6.
5. <http://ci5.iarc.fr/CI5-X/PDF/BYHISTO/C44.pdf>.
6. Revenga Arranz F, Paricio Rubio JF, Mar Vazquez Salvado M, del Villar Sordo V. *Descriptive epidemiology of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma in Soria (north-eastern Spain) 1998-2000: a hospital-based survey. J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004 Mar;18(2):137-41.
7. Stang A, Stegmaier C, Jockel KH. *Nonmelanoma skin cancer in the Federal State of Saarland, Germany, 1995-1999. Br J Cancer.* 2003 Oct 6;89(7):1205-8.
8. Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Volkmer B, Greinert R, et al. *Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. J Invest Dermatol.* 2014 Jan;134(1):43-50.
9. Celic D, Lipozencic J, Jurakic Toncic R, Ledic-Drvar D, Marasovic D, Puizina-Ivic N, et al. *The incidence of basal cell carcinoma in Croatia: an epidemiological study. Acta Dermatovenereol Croat.* 2009;17(2):108-12.
10. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjaer SK. *Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. Int J Cancer.* 2010 Nov 1;127(9):2190-8.
11. Holterhues C, Vries E, Louwman MW, Koljenovic S, Nijsten T. *Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. J Invest Dermatol.* 2010 Jul;130(7):1807-12.
12. Flohil SC, de Vries E, Neumann HA, Coebergh JW, Nijsten T. *Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. Acta Derm Venereol.* 2011 Jan;91(1):24-30.
13. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Smith C, Meal A, Hubbard R. *Trends in incidence of skin basal cell carcinoma. Additional evidence from a UK primary care database study. Int J Cancer.* 2007 Nov 1;121(9):2105-8.
14. Reinau D, Surber C, Jick SS, Meier CR. *Epidemiology of basal cell carcinoma in the United Kingdom: incidence, lifestyle factors, and comorbidities. Br J Cancer.* 2014 Jul 8;111(1):203-6.
15. Demers AA, Nugent Z, Mihalcioiu C, Wiseman MC, Kliwer EV. *Trends of nonmelanoma skin cancer from 1960 through 2000 in a Canadian population. J Am Acad Dermatol.* 2005 Aug;53(2):320-8.
16. Jung GW, Metelitsa AI, Dover DC, Salopek TG. *Trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in Alberta, Canada, 1988-2007. Br J Dermatol.* 2010 Jul;163(1):146-54.
17. Wu S, Han J, Li WQ, Li T, Qureshi AA. *Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in U.S. women and men. Am J Epidemiol.* 2013 Sep 15;178(6):890-7.

18. Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust.* 2006 Jan 2;184(1):6-10.
19. Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Ware RS, Neale RE, Williams GM, van der Pols JC, et al. Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population. *J Invest Dermatol.* 2009 Feb;129(2):323-8.
20. Sng J, Koh D, Siong WC, Choo TB. Skin cancer trends among Asians living in Singapore from 1968 to 2006. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Sep;61(3):426-32.
21. Miller DL WM. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol.* 1994 May;30(5 Pt 1):774-8.
22. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012 May;166(5):1069-80.
23. Donaldson MR, Coldiron BM. No end in sight: the skin cancer epidemic continues. *Semin Cutan Med Surg.* 2011 Mar;30(1):3-5.
24. Hoey SE, Devereux CE, Murray L, Catney D, Gavin A, Kumar S, et al. Skin cancer trends in Northern Ireland and consequences for provision of dermatology services. *Br J Dermatol.* 2007 Jun;156(6):1301-7.
25. Doherty VR, Brewster DH, Jensen S, Gorman D. Trends in skin cancer incidence by socioeconomic position in Scotland, 1978-2004. *Br J Cancer.* 2010 May 25;102(11):1661-4.
26. Green A. Changing patterns in incidence nonmelanoma skin cancer. *Epithelial Cell Biol.* 1992;1:45-51.
27. Quinn MJ dOA, Moller B et al. Cancer Mortality Trend in the EU an Acceeding States up to 2015. *Ann Oncol.* 2003(14):1148-52.
28. Lipozencic J, Celic D, Strnad M, Toncic RJ, Pasic A, Rados J, et al. Skin cancers in Croatia, 2003-2005: epidemiological study. *Coll Antropol.* 2010 Sep;34(3):865-9.
29. Manternach T, Housman TS, Williford PM, Teuschler H, Fleischer AB, Jr., Feldman SR, et al. Surgical treatment of nonmelanoma skin cancer in the Medicare population. *Dermatol Surg.* 2003 Dec;29(12):1167-9; discussion 9.
30. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB, Jr., Goldman ND, Acostamadiedo JM, et al. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Mar;48(3):425-9.
31. Guy GP, Jr., Machlin SR, Ekwueme DU, Yabroff KR. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002-2006 and 2007-2011. *Am J Prev Med.* 2015 Feb;48(2):183-7.
32. Perera E, Gnaneswaran N, Staines C, Win AK, Sinclair R. Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: A systematic review. *Australas J Dermatol.* 2015 Feb 25.
33. Hernández-Martín A N-RA, Saiz-Martínez M, Rovirosa i Juncosa J. Coste por proceso en el tratamiento quirúrgico del cáncer de piel. *Gac Sanit.* 2006;20:273-9.
34. Herrera E. Proyecto INCACES (Incidencia de Cáncer Cutáneo en España): Informe elaborado por Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud (TAISS)2007.
35. McCusker M B-SN, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A et al. Metastatic basall cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer.* 2014;50:774-83.
36. Snow SN, Sahl W, Lo JS, Mohs FE, Warner T, Dekkinga JA, et al. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases. *Cancer.* 1994 Jan 15;73(2):328-35.

37. Sahl WJ. Basal cell carcinoma: influence of tumor size on mortality and morbidity. *Int J Dermatol*. 1995 May;34(5):319-21.
38. Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157 Suppl 2:47-51.
39. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev*. 2004 Aug-Dec;23(3-4):389-402.
40. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf.
41. Batra RS, Kelley LC. Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol*. 2002 Aug;138(8):1043-51.
42. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005 Nov 24;353(21):2262-9.
43. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2008 Jul;159(1):35-48.
44. Parren LJ, Frank J. Hereditary tumour syndromes featuring basal cell carcinomas. *Br J Dermatol*. 2011 Jul;165(1):30-4.
45. DePry JL, Reed KB, Cook-Norris RH, Brewer JD. Iatrogenic immunosuppression and cutaneous malignancy. *Clin Dermatol*. 2011 Nov-Dec;29(6):602-13.
46. Xiang F, Lucas R, Hales S, Neale R. Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978-2012: empirical relationships. *JAMA Dermatol*. 2014 Oct;150(10):1063-71.
47. Roy CR GH, Toomey S. The solar UV radiation environment: measurement techniques and results. *J Photochem Photobiol Biol* 1995(31):21-7.
48. Moan J, Grigalavicius M, Baturaite Z, Dahlback A, Juzeniene A. The relationship between UV exposure and incidence of skin cancer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015 Jan;31(1):26-35.
49. Juzeniene A, Grigalavicius M, Baturaite Z, Moan J. Minimal and maximal incidence rates of skin cancer in Caucasians estimated by use of sigmoidal UV dose-incidence curves. *Int J Hyg Environ Health*. 2014 Nov;217(8):839-44.
50. Marghoob AA. Skin cancers and their etiologies. *Semin Cutan Med Surg*. 2011 Dec;30(4 Suppl):S1-5.
51. Zloty D, Guenther LC, Sapijaszko M, Barber K, Claveau J, Adamek T, et al. Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 4: Management of Basal Cell Carcinoma. *J Cutan Med Surg*. 2015 May;19(3):239-48.
52. Smith V, Walton S. Treatment of facial Basal cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer*. 2011;2011:380371.
53. Lien MH, Sondak VK. Nonsurgical treatment options for Basal cell carcinoma. *J Skin Cancer*. 2011;2011:571734.
54. Aguayo-Leiva IR, Rios-Buceta L, Jaen-Olasolo P. [Surgical vs nonsurgical treatment of basal cell carcinoma]. *Actas Dermosifiliogr*. 2010 Oct;101(8):683-92.
55. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD003412.
56. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1991 Jul;17(7):574-8.
57. Kimyai-Asadi A, Alam M, Goldberg LH, Peterson SR, Silapunt S, Jih MH. Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Sep;53(3):464-8.

58. Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Jih MH. Accuracy of serial transverse cross-sections in detecting residual basal cell carcinoma at the surgical margins of an elliptical excision specimen. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Sep;53(3):469-74.
59. Boulinguez S, Grison-Tabone C, Lamant L, Valmary S, Viraben R, Bonnetblanc JM, et al. Histological evolution of recurrent basal cell carcinoma and therapeutic implications for incompletely excised lesions. *Br J Dermatol*. 2004 Sep;151(3):623-6.
60. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol*. 2008 Dec;9(12):1149-56.
61. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989 Mar;15(3):315-28.
62. Suhge d'Aubermont PC, Bennett RG. Failure of curettage and electrodesiccation for removal of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1984 Nov;120(11):1456-60.
63. Blixt E, Nelsen D, Stratman E. Recurrence rates of aggressive histologic types of basal cell carcinoma after treatment with electrodesiccation and curettage alone. *Dermatol Surg*. 2013 May;39(5):719-25.
64. Kuflik EG, Gage AA. The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 1991 Jun;24(6 Pt 1):1002-4.
65. Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg*. 2004 Feb;30(2 Pt 2):297-300.
66. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol*. 1999 Oct;135(10):1177-83.
67. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989 Apr;15(4):424-31.
68. Botto N, Rogers G. Nontraditional management of basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol*. 2013 May;12(5):525-32.
69. Goldenberg G, Hamid O. Nonsurgical treatment options for basal cell carcinoma - focus on advanced disease. *J Drugs Dermatol*. 2013 Dec;12(12):1369-78.
70. Vidal D, Matias-Guiu X, Alomar A. Fifty-five basal cell carcinomas treated with topical imiquimod: outcome at 5-year follow-up. *Arch Dermatol*. 2007 Feb;143(2):266-8.
71. Gollnick H, Barona CG, Frank RG, Ruzicka T, Megahed M, Maus J, et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol*. 2008 Nov-Dec;18(6):677-82.
72. Shumack S, Robinson J, Kossard S, Golitz L, Greenway H, Schroeter A, et al. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol*. 2002 Sep;138(9):1165-71.
73. Gross K, Kircik L, Kricorian G. 5% 5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial Basal cell carcinoma: efficacy, tolerability, cosmetic outcome, and patient satisfaction. *Dermatol Surg*. 2007 Apr;33(4):433-9; discussion 40.
74. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B*. 1990 Jun;6(1-2):143-8.
75. Wolf P, Rieger E, Kerl H. Topical photodynamic therapy with endogenous porphyrins after application of 5-aminolevulinic acid. An alternative treatment modality

for solar keratoses, superficial squamous cell carcinomas, and basal cell carcinomas? *J Am Acad Dermatol.* 1993 Jan;28(1):17-21.

76. Svanberg K, Andersson T, Killander D, Wang I, Stenram U, Andersson-Engels S, et al. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-amino levulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol.* 1994 Jun;130(6):743-51.

77. Calzavara-Pinton PG. Repetitive photodynamic therapy with topical delta-aminolaevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial non-melanoma skin tumours. *J Photochem Photobiol B.* 1995 Jul;29(1):53-7.

78. Wennberg AM, Lindholm LE, Alpsten M, Larko O. Treatment of superficial basal cell carcinomas using topically applied delta-aminolaevulinic acid and a filtered xenon lamp. *Arch Dermatol Res.* 1996 Sep;288(10):561-4.

79. Haller JC, Cairnduff F, Slack G, Schofield J, Whitehurst C, Tunstall R, et al. Routine double treatments of superficial basal cell carcinomas using aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2000 Dec;143(6):1270-5.

80. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. J Am Acad Dermatol.* 2007 Jan;56(1):125-43.

81. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol.* 2008 Dec;159(6):1245-66.

82. Rhodes LE, de Rie M, Enstrom Y, Groves R, Morken T, Goulden V, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol.* 2004 Jan;140(1):17-23.

83. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1164-72.

84. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012 Jun 7;366(23):2171-9.

85. Foley P. Current landscape for treatment of advanced basal cell carcinoma. *Australas J Dermatol.* 2015 Mar;56 Suppl 1:1-7.

86. Flohil SC, Koljenovic S, de Haas ER, Overbeek LI, de Vries E, Nijsten T. Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in the Netherlands. *Br J Dermatol.* 2011 Oct;165(4):874-81.

87. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol.* 2011 Apr;86(2):292-305.

88. Dominguez-Cruz JJ, Nieto-Garcia A, Rios JJ, Moreno-Ramirez D. Second nonmelanoma skin cancer in Spain: frequency and chronology. *Br J Dermatol.* 2014 Mar;170(3):716-9.

89. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol.* 2000 Dec;136(12):1524-30.

90. Wan MT, Lin JY. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:145-63.

91. Moan J. Properties for optimal PDT sensitizers. *J Photochem Photobiol B.* 1990 May;5(3-4):521-4.

92. Plaetzer K, Krammer B, Berlanda J, Berr F, Kiesslich T. *Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects*. *Lasers Med Sci*. 2009 Mar;24(2):259-68.
93. Fernandez-Guarino M, Garcia-Morales I, Harto A, Montull C, Perez-Garcia B, Jaen P. [Photodynamic therapy: new indications]. *Actas Dermosifiliogr*. 2007 Jul-Aug;98(6):377-95.
94. Kuijpers DI, Thissen MR, Thissen CA, Neumann MH. *Similar effectiveness of methyl aminolevulinic acid and 5-aminolevulinic acid in topical photodynamic therapy for nodular basal cell carcinoma*. *J Drugs Dermatol*. 2006 Jul-Aug;5(7):642-5.
95. Schleier P, Berndt A, Kolossa S, Zenk W, Hyckel P, Schultze-Mosgau S. *Comparison of aminolevulinic acid (ALA)-thermogel-PDT with methyl-ALA-thermogel-PDT in basal cell carcinoma*. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2007 Sep;4(3):197-201.
96. Peng Q, Warloe T, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Giercksky KE, et al. *5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges*. *Cancer*. 1997 Jun 15;79(12):2282-308.
97. Ahmadi S, McCarron PA, Donnelly RF, Woolfson AD, McKenna K. *Evaluation of the penetration of 5-aminolevulinic acid through basal cell carcinoma: a pilot study*. *Exp Dermatol*. 2004 Jul;13(7):445-51.
98. Peng Q, Soler AM, Warloe T, Nesland JM, Giercksky KE. *Selective distribution of porphyrins in skin thick basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinic acid*. *J Photochem Photobiol B*. 2001 Sep 15;62(3):140-5.
99. Sandberg C, Halldin CB, Ericson MB, Larko O, Krogstad AL, Wennberg AM. *Bioavailability of aminolevulinic acid and methylaminolevulinic acid in basal cell carcinomas: a perfusion study using microdialysis in vivo*. *Br J Dermatol*. 2008 Nov;159(5):1170-6.
100. Gerritsen MJ, Smits T, Kleinpenning MM, van de Kerkhof PC, van Erp PE. *Pretreatment to enhance protoporphyrin IX accumulation in photodynamic therapy*. *Dermatology*. 2009;218(3):193-202.
101. Fink-Puches R, Wolf P, Kerl H. *Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma by instillation of aminolevulinic acid and irradiation with visible light*. *Arch Dermatol*. 1997 Dec;133(12):1494-5.
102. Cappugi P, Mavilia L, Campolmi P, Reali EF, Mori M, Rossi R. *New proposal for the treatment of nodular basal cell carcinoma with intralesional 5-aminolevulinic acid*. *J Chemother*. 2004 Oct;16(5):491-3.
103. Lui H, Hobbs L, Tope WD, Lee PK, Elmets C, Provost N, et al. *Photodynamic therapy of multiple nonmelanoma skin cancers with verteporfin and red light-emitting diodes: two-year results evaluating tumor response and cosmetic outcomes*. *Arch Dermatol*. 2004 Jan;140(1):26-32.
104. Madan V, Lancaster JA, Allan D, Lear JT, Sheridan L, Leach C, et al. *Nodular basal cell carcinoma in Gorlin's syndrome treated with systemic photodynamic therapy and interstitial optical fiber diffuser laser*. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Nov;55(5 Suppl):S86-9.
105. Alexiades-Armenakas M. *Laser-mediated photodynamic therapy*. *Clin Dermatol*. 2006 Jan-Feb;24(1):16-25.
106. Kormeili T, Yamauchi PS, Lowe NJ. *Topical photodynamic therapy in clinical dermatology*. *Br J Dermatol*. 2004 Jun;150(6):1061-9.
107. Mordon S, Cochrane C, Tylcz JB, Betrouni N, Mortier L, Koncar V. *Light emitting fabric technologies for photodynamic therapy*. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2015 Mar;12(1):1-8.

108. 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 Apr;146(4):552-67.
109. Peng Q, Moan J, Warloe T, Nesland JM, Rimington C. Distribution and photosensitizing efficiency of porphyrins induced by application of exogenous 5-aminolevulinic acid in mice bearing mammary carcinoma. *Int J Cancer*. 1992 Sep 30;52(3):433-43.
110. Almeida RD, Manadas BJ, Carvalho AP, Duarte CB. Intracellular signaling mechanisms in photodynamic therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2004 Sep 20;1704(2):59-86.
111. Furre IE, Moller MT, Shahzidi S, Nesland JM, Peng Q. Involvement of both caspase-dependent and -independent pathways in apoptotic induction by hexaminolevulinate-mediated photodynamic therapy in human lymphoma cells. *Apoptosis*. 2006 Nov;11(11):2031-42.
112. Wei Li QM, Erxi Wu. Perspectives on the Role of Photodynamic Therapy in the Treatment of Pancreatic Cancer. 2012; Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijp/2012/637429/fig5>.
113. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Jun 17;90(12):889-905.
114. Morton CA, MacKie RM, Whitehurst C, Moore JV, McColl JH. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: effect of tumor thickness and duration of photosensitizer application on response. *Arch Dermatol*. 1998 Feb;134(2):248-9.
115. Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A, Kerl H, Wolf P. Long-term follow-up and histological changes of superficial nonmelanoma skin cancers treated with topical delta-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Arch Dermatol*. 1998 Jul;134(7):821-6.
116. Soler AM, Warloe T, Tausjo J, Berner A. Photodynamic therapy by topical aminolevulinic acid, dimethylsulphoxide and curettage in nodular basal cell carcinoma: a one-year follow-up study. *Acta Derm Venereol*. 1999 May;79(3):204-6.
117. Thissen MR, Schroeter CA, Neumann HA. Photodynamic therapy with delta-aminolaevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. *Br J Dermatol*. 2000 Feb;142(2):338-9.
118. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol*. 2001 Sep;145(3):467-71.
119. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, Enejder AM, Andersson-Engels S, Svanberg S, et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol*. 2001 Apr;144(4):832-40.
120. Horn M, Wolf P, Wulf HC, Warloe T, Fritsch C, Rhodes LE, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol*. 2003 Dec;149(6):1242-9.
121. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2007 Sep;143(9):1131-6.
122. Naidenov N, Dencheva R, Tsankov N. Recurrence rate of basal cell carcinoma after topical aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2004;12(3):157-61.

123. Vinciullo C, Elliott T, Francis D, Gebauer K, Spelman L, Nguyen R, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for 'difficult-to-treat' basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2005 Apr;152(4):765-72.
124. Star WM, van't Veen AJ, Robinson DJ, Munte K, de Haas ER, Sterenborg HJ. Topical 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma using two light fractions with a two-hour interval: long-term follow-up. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(5):412-7.
125. de Haas ER, Kruijt B, Sterenborg HJ, Martino Neumann HA, Robinson DJ. Fractionated illumination significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolevulinic acid photodynamic therapy. *J Invest Dermatol*. 2006 Dec;126(12):2679-86.
126. Surrenti T, De Angelis L, Di Cesare A, Fagnoli MC, Peris K. Efficacy of photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: an open-label trial. *Eur J Dermatol*. 2007 Sep-Oct;17(5):412-5.
127. Berroeta L, Clark C, Dawe RS, Ibbotson SH, Fleming CJ. A randomized study of minimal curettage followed by topical photodynamic therapy compared with surgical excision for low-risk nodular basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2007 Aug;157(2):401-3.
128. Whitaker IS, Shokrollahi K, James W, Mishra A, Lohana P, Murison MC. Combined CO(2) laser with photodynamic therapy for the treatment of nodular basal cell carcinomas. *Ann Plast Surg*. 2007 Nov;59(5):484-8.
129. Mosterd K, Thissen MR, Nelemans P, Kelleners-Smeets NW, Janssen RL, Broekhof KG, et al. Fractionated 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy vs. surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(4):864-70.
130. Roozeboom MH, Aardoom MA, Nelemans PJ, Thissen MR, Kelleners-Smeets NW, Kuijpers DI, et al. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Aug;69(2):280-7.
131. Basset-Seguín N, Ibbotson SH, Emtestam L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol*. 2008 Sep-Oct;18(5):547-53.
132. Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, Rubel D, Frambach Y, de Berker D, et al. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Nov;22(11):1302-11.
133. Smucler R, Vlk M. Combination of Er:YAG laser and photodynamic therapy in the treatment of nodular basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med*. 2008 Feb;40(2):153-8.
134. Foley P, Freeman M, Menter A, Siller G, El-Azhary RA, Gebauer K, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for primary nodular basal cell carcinoma: results of two randomized studies. *Int J Dermatol*. 2009 Nov;48(11):1236-45.
135. Christensen E, Skogvoll E, Viset T, Warloe T, Sundstrom S. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid, dimethylsulfoxide and curettage in basal cell carcinoma: a 6-year clinical and histological follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Jan;23(1):58-66.

136. Fantini F, Greco A, Del Giovane C, Cesinaro AM, Venturini M, Zane C, et al. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: clinical and pathological determinants of response. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Aug;25(8):896-901.
137. de Vijlder HC, Sterenborg HJ, Neumann HA, Robinson DJ, de Haas ER. Light fractionation significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolaevulinic acid photodynamic therapy: five-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Acta Derm Venereol*. 2012 Nov;92(6):641-7.
138. Lindberg-Larsen R, Solvsten H, Kragballe K. Evaluation of recurrence after photodynamic therapy with topical methylaminolaevulinate for 157 Basal cell carcinomas in 90 patients. *Acta Derm Venereol*. 2012 Mar;92(2):144-7.
139. Lippert J, Smucler R, Vlk M. Fractional carbon dioxide laser improves nodular basal cell carcinoma treatment with photodynamic therapy with methyl 5-aminolevulinate. *Dermatol Surg*. 2013 Aug;39(8):1202-8.
140. Arits AH, Mosterd K, Essers BA, Spoorenberg E, Sommer A, De Rooij MJ, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):647-54.
141. Fernandez-Guarino M, Harto A, Perez-Garcia B, Royuela A, Jaen P. Six years of experience in photodynamic therapy for Basal cell carcinoma: results and fluorescence diagnosis from 191 lesions. *J Skin Cancer*. 2014;2014:849248.
142. Shokrollahi K, Javed M, Aeuyung K, Ghattaura A, Whitaker IS, O'Leary B, et al. Combined carbon dioxide laser with photodynamic therapy for nodular and superficial basal cell carcinoma. *Ann Plast Surg*. 2014 Nov;73(5):552-8.
143. Foley P. Methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in practice: treatment protocol. *Australas J Dermatol*. 2005 Feb;46 Suppl 3:S14; discussion S23-5.
144. Morton C, Szeimies RM, Sidoroff A, Wennberg AM, Basset-Seguín N, Calzavara-Pinton P, et al. European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatol*. 2015 Jun 12.
145. Park MY, Kim YC. Classic Kaposi sarcoma treated with intralesional 5-aminolevulinic acid injection photodynamic therapy. *Arch Dermatol*. 2009 Oct;145(10):1200-2.
146. Henta T, Itoh Y, Kobayashi M, Ninomiya Y, Ishibashi A. Photodynamic therapy for inoperable vulval Paget's disease using delta-aminolaevulinic acid: successful management of a large skin lesion. *Br J Dermatol*. 1999 Aug;141(2):347-9.
147. Evangelou G, Krasagakis K, Giannikaki E, Kruger-Krasagakis S, Tosca A. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011 Oct;27(5):254-6.
148. Shaaban D, Abdel-Samad Z, El-Khalawany M. Photodynamic therapy with intralesional 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone in the treatment of acne vulgaris: a comparative study. *Dermatol Ther*. 2012 Jan-Feb;25(1):86-91.
149. Kim JE, Kim SJ, Hwang JI, Lee KJ, Park HJ, Cho BK. New proposal for the treatment of viral warts with intralesional injection of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *J Dermatolog Treat*. 2012 Jun;23(3):192-5.
150. Sotiriou E, Apalla Z, Ioannides D. Complete resolution of a squamous cell carcinoma of the skin using intralesional 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy intralesional PDT for SCC. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010 Oct;26(5):269-71.

151. Valladares-Narganes LM, Rodriguez-Prieto MA, Blanco-Suarez MD, Rodriguez-Lage C, Garcia-Doval I. Treatment of hidradenitis suppurativa with intralesional photodynamic therapy using a laser diode attached to an optical cable: a promising new approach. *Br J Dermatol.* 2015 Apr;172(4):1136-9.

ANEXOS

ANEXO I:

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

1.Valoración pretratamiento:

- Exploración física dirigida.
- Iconografía previa al tratamiento.



Figura 20: CBCn occipital, preauricular, brazo, puente nasal, punta nasal y labio superior pretratamiento.

- Realización de una ecografía de la lesión con el fin de estimar el grosor de la misma.

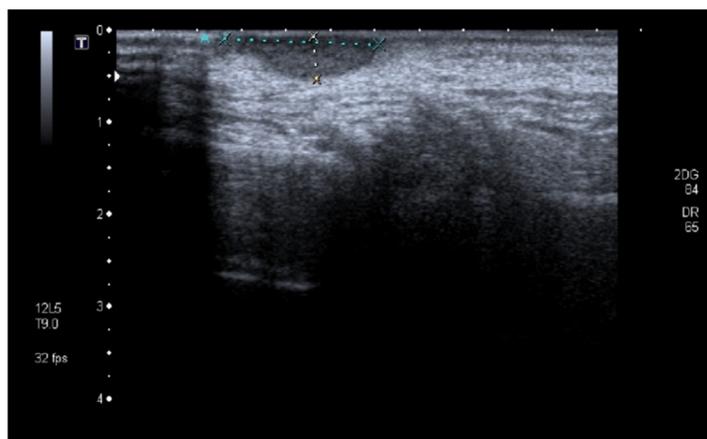


Figura 21: Imagen ecográfica de CBCn. Lesión hipocóica bien delimitada.

-Obtención de una biopsia para confirmar el diagnóstico clínico.

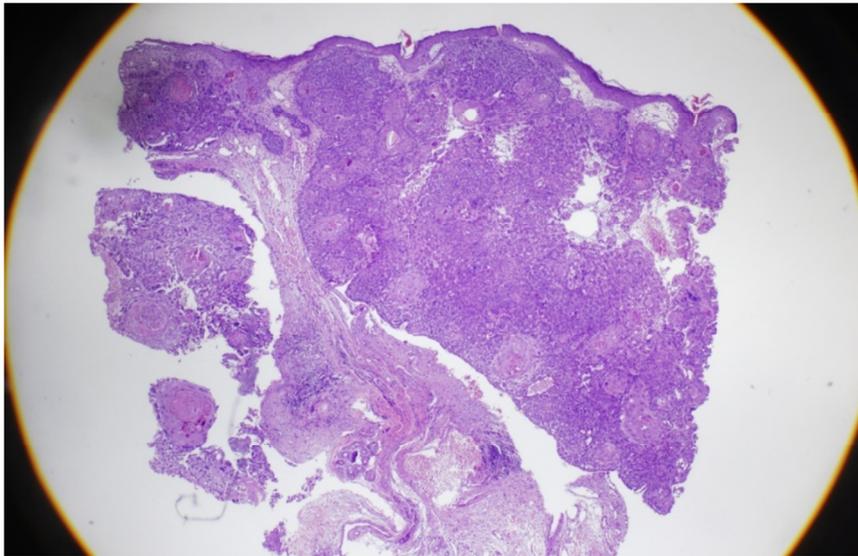


Figura 22. :Carcinoma basocelular nodular. H-E x 20.

-Solicitar autorización como medicación de uso compasivo según protocolo del hospital.

-Solicitar preparación de solución de ALA-1% al Servicio de Farmacia de nuestro hospital.

2. Tratamiento:

-Delimitación del área a tratar: incluyendo el tumor y un margen perilesional de 2-4 mm, dividida en zonas de 1 cm².



Figura 23: Zona a tratar delimitada en áreas de 1 cm².

3. Valoración postratamiento:

-Control histológico (biopsia punch en zona representativa de la lesión) a los tres meses del tratamiento.

-Seguimiento clínico periódico (el primer año cada tres meses y después según protocolo del hospital) para valorar aparición de recidivas. Si se sospecha recidiva se realizará estudio histológico de la misma para su confirmación.



Figura 27. Resolución clínica de CBCn occipital, preauricular, brazo, puente nasal, punta nasal y labio superior.