



## Editorial

## Tendencias en el tratamientos de los carcinomas basocelulares perioculares

### Periorbital basal cell carcinoma treatment tendencies

E. García Martín \* y F.J. Fernández Tirado

Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Los carcinomas basocelulares (CBC) son los tumores malignos más frecuentes de la piel. Se localizan preferentemente en la cara (85%) y son las neoplasias más comunes de la región periocular, especialmente en el párpado inferior y en el canto interno. Afectan generalmente a sujetos de edad avanzada, ya que se asocian con exposición crónica a las radiaciones ultravioletas. En la última década se ha detectado un incremento de su incidencia y una tendencia a aparecer en edades más tempranas, posiblemente asociados al empleo de fototerapia y a la exposición solar<sup>1</sup>.

Actualmente, la extirpación quirúrgica sigue considerándose la terapia más efectiva para los CBC debido a sus altas tasas de curación (95-98% según las series)<sup>1</sup>. Se ha observado que algunas células tumorales pueden presentarse fuera de los bordes de la lesión clínicamente visibles. Este es el motivo por el que numerosos autores aconsejan extirpar entre 3 y 5 mm de tejido sano alrededor del lecho tumoral para evitar recidivas<sup>1,2</sup>. Esta medida a nivel periocular puede implicar la extirpación de amplias áreas de los párpados o de las vías lagrimales, cuya reconstrucción puede causar, en mayor o menor medida, alteraciones estético-funcionales como cicatrices, triquiasis, retracción palpebral, ptosis, epífora crónica, entropion, ectropion, queratitis, úlceras corneales por exposición e incluso perforación ocular. La técnica quirúrgica que ha demostrado mayores tasas de curación es la cirugía micrográfica de Mohs. Sin embargo, su utilización no se ha generalizado en España; ya que requiere tiempos quirúrgicos prolongados y altos costes, reservándose para CBC agresivos como los localizados en el canto interno o de alta malignidad

histológica (infiltrantes, esclerosantes...) cuyas características hacen especialmente difícil la completa eliminación del tumor y su reconstrucción posterior<sup>1,3</sup>.

La sociedad actual es más exigente con las expectativas que deposita en la Medicina, especialmente en relación a los efectos secundarios y a los resultados cosméticos y funcionales. La tendencia en el tratamiento oncológico de los diferentes tumores en el organismo es ser cada día más conservador, optando por asociar terapias coadyuvantes a la cirugía con el objetivo de extirpar la menor cantidad posible de tejido sano, reducir la morbilidad y los efectos secundarios de los tratamientos<sup>1,4</sup>. Esta tendencia al uso de terapias menos invasivas asociado con el hecho de que los CBC son tumores malignos de crecimiento localizado que metastatizan muy raramente, ha propiciado la búsqueda de tratamientos alternativos a la cirugía, como inmunomoduladores tópicos, terapia fotodinámica, crioterapia, radioterapia, retinoides y quimioterapia con agentes como el 5 fluorouracilo, el cisplatino, o la bleomicina<sup>4-6</sup>. El objetivo es encontrar terapias que sean menos invasivas, de fácil realización y que asocien buenos resultados estético-funcionales con altas tasas de eficacia. Entre estos tratamientos alternativos destacan los modificadores de la respuesta biológica como el imiquimod (IMQ)<sup>7</sup>, y la terapia fotodinámica (TFD)<sup>5,7-9</sup>.

El imiquimod es una imidazoquinolina de bajo peso molecular que actúa como un modulador tópico de la respuesta inmune, induciendo citoquinas que promueven una reacción inmunológica mediada por linfocitos T-helper, fundamentalmente a nivel local. Se utiliza en forma de crema que el

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: egmvivax@yahoo.com (E. García Martín).

paciente se aplica sobre el tumor por la noche durante 6 semanas. Se produce un eritema, con erosión y formación de costras en la zona, que se correlaciona de manera directamente proporcional con las tasas de respuesta histológica y de curación del CBC. Aunque estos efectos secundarios son mal tolerados por algunos pacientes e incluso llevan a la retirada del medicamento, los estudios demuestran que el grado de tolerancia y el resultado estético-funcional son muy superiores a los obtenidos mediante cirugía<sup>1</sup>. Dependiendo de las series, la remisión clínica e histológica de los CBC superficiales y/o nodulares tratados con IMQ alcanza tasas entre el 95 y el 100%<sup>2,6,10</sup>. Dos factores pronósticos importantes para la terapia con IMQ son el tamaño inicial de la lesión, puesto que los CBC con diámetro superior a 1 cm responden peor al tratamiento, y el uso de terapias inmunosupresoras previas, que pueden reducir la eficacia del IMQ<sup>10</sup>.

Cuando la lesión se localiza próxima al borde libre palpebral, la crema de IMQ puede contactar con la mucosa ocular y generar conjuntivitis. Por este motivo se considera muy controvertido su uso en CBC localizados en el borde libre del párpado o a menos de 5 mm del mismo. En estas localizaciones se valora la TFD como la alternativa terapéutica de primera línea. La TFD se realiza aplicando sobre la lesión tumoral y el tejido normal adyacente una crema de metil aminolevulínato, que induce la formación de porfirinas fotoactivas en las células tumorales. Posteriormente, estas se activan generando daño fotodinámico al iluminar el área afectada bajo luz roja durante 7-9 minutos. Su efectividad a nivel palpebral ha mostrado tasas de remisión clínica del 89-100%, según las series, con resultados funcionales y estéticos excelentes<sup>6,8</sup>.

Tanto en el tratamiento con IMQ como en la aplicación de la TFD, se aconseja preparar el área para permitir un acceso óptimo al tejido tumoral y maximizar la absorción del fármaco. El tipo de preparación depende de la tumoración y su localización, pero conlleva la eliminación de la capa superficial de la lesión.

Estas nuevas opciones terapéuticas constituyen en la actualidad aproximaciones realistas en el tratamiento de los CBC, si bien muestran algunos inconvenientes con respecto a la extirpación quirúrgica; entre los que destaca la menor tasa de curación, el limitado tiempo de seguimiento desde su aplicación en los estudios publicados hasta la fecha, la necesidad de ser cautelosos si se aplican en localizaciones muy próximas al borde libre del párpado y los efectos secundarios durante la terapia. Las ventajas vinculadas a estos nuevos tratamientos son principalmente los mejores resultados estético-funcionales y la reducción de la tasa de morbilidad asociada a la cirugía (infección, sangrado, dehiscencias de sutura, etc.). Se ha observado que tanto el tratamiento con TFD como el IMQ generan menos gastos económicos que la escisión quirúrgica de los CBC<sup>11,12</sup>.

Estas técnicas no sólo se plantean como posibles opciones de primera línea en los CBC perioculares, sino que también se ha sugerido su utilidad como tratamientos coadyuvantes a la cirugía, bien aplicándolos antes para reducir el tamaño tumoral bien después de la extirpación para tratar recidivas tumorales o eliminar células residuales con potencial maligno. La elección del tratamiento más adecuado dependerá del sub-

tipo histológico, localización del tumor, edad, estado general del paciente, patología sistémica y necesidades estéticas del paciente.

En la actualidad, la mayoría de los grupos que aplicamos estas nuevas terapias no quirúrgicas para el tratamiento de los CBC perioculares, estamos convencidos de que se necesitan más experiencia y estudios para determinar en qué medida se puede generalizar su uso en la práctica clínica habitual y para delimitar correctamente las indicaciones más apropiadas en cada caso particular.

En resumen, en la última década se han hecho grandes avances en el campo de las terapias para los CBC perioculares. Es necesario que el oftalmólogo tenga conocimiento de ello, de forma que pueda proporcionar a los pacientes una visión realista de las expectativas, las limitaciones y posibilidades actuales, y la continua investigación que se está realizando en el tratamiento de los carcinomas basocelulares perioculares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. Cochrane Database Syst Rev. 2007;CD003412.
2. Deprez M, Uffer S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature. Am J Dermatopathol. 2009;31:256-62.
3. Tildsley J, Diaper C, Herd R. Mohs surgery vs primary excision for eyelid BCCs. Orbit. 2010;29:140-5.
4. Berman B. Scientific rationale: combining imiquimod and surgical treatments for basal cell carcinomas. J Drugs Dermatol. 2008;7:s3-6.
5. Schiessl C, Wolber C, Tauber M, Offner F, Strohal R. Treatment of all basal cell carcinoma variants including large and high-risk lesions with 5% imiquimod cream: histological and clinical changes, outcome, and follow-up. J Drugs Dermatol. 2007;6:507-13.
6. Surrenti T, De AL, Di CA, Fargnoli 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;17:412-5.
7. Ross AH, Kennedy CT, Collins C, Harrad RA. The use of imiquimod in the treatment of periocular tumours. Orbit. 2010;29:83-7.
8. Kotimaki J. Photodynamic therapy of eyelid basal cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:1083-7.
9. Togsverd-Bo K, Haedersdal M, Wulf HC. Photodynamic therapy for tumors on the eyelid margins. Arch Dermatol. 2009;145:944-7.
10. García-Martín E, Idoipe M, Gil LM, Pueyo V, Alfaro J, Pablo LE, et al. Efficacy and tolerability of imiquimod 5% cream to treat periocular basal cell carcinomas. J Ocul Pharmacol Ther. 2010;26:373-9.
11. Caekelbergh K, Annemans L, Lambert J, Roelandts R. Economic evaluation of methyl aminolevulinate-based photodynamic therapy in the management of actinic keratosis and basal cell carcinoma. Br J Dermatol. 2006;155:784-90.
12. Vanaclocha F, Dauden E, Badía X, Guillén C, Conejo-Mir JS, Sainz M, et al. Cost-effectiveness of treatment of superficial basal cell carcinoma: surgical excision vs. imiquimod 5% cream. Br J Dermatol. 2007;156:769-71.