



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Radioterapia Superficial en el Carcinoma
Basocelular: Evaluación Clínica basada en
Estudio Retrospectivo en el HUMS y
Comparación con la Literatura

Superficial Radiotherapy in Basal Cell Carcinoma:
Clinical Analysis based on a Retrospective Study at
the HUMS and Literature Comparison

Autor

Oihana Uribarrena Alzola

Director

Dr. Ignacio Hernández Aragües

ÍNDICE:

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	2
2. PALABRAS CLAVE.....	3
3. INTRODUCCIÓN.....	4
4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	12
5. HIPÓTESIS.....	12
6. OBJETIVOS.....	12
7. MÉTODOS.....	13
8. RESULTADOS.....	16
9. DISCUSIÓN.....	30
10. CONCLUSIÓN.....	33
11. APORTACIÓN PERSONAL.....	24
12. BIBLIOGRAFÍA.....	35
13. ANEXOS: CEICA.....	37

1. RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: El carcinoma basocelular (CBC) se trata del cáncer de piel más frecuente a nivel mundial, sobretodo en pacientes de edad avanzada y fototipo claro. A pesar de que su capacidad metastásica sea prácticamente nula, su comportamiento localmente invasivo puede causar importantes secuelas tanto estéticas como funcionales. La radioterapia superficial ha ganado importancia como tratamiento de elección en casos en los que la cirugía no constituye la primera opción, por la eventual exéresis o la situación basal del paciente.

MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo-analítico con una cohorte de 236 pacientes diagnosticados de CBC y tratados con radioterapia superficial en el Hospital Universitario Miguel Servet entre 2015-2019. Se realizó una primera parte descriptiva analizando diversas variables clínicas, y una segunda parte analítica desarrollando modelos de asociación entre las variables y su recidiva, mediante las pruebas de Chi-cuadrado y un modelo de regresión logística. Finalmente, se compararon los resultados con los obtenidos en la literatura.

RESULTADOS: La variable principal de este estudio es el porcentaje de recidivas totales (13,5%). Las recidivas se distribuyeron equitativamente en función del subtipo, aunque se observó un mayor porcentaje en el subtipo infiltrante. Se mostraron también mayores tasas de recidiva en zonas anatómicas de alto riesgo y en pacientes con invasión perineural. A pesar de observarse tendencias clínicas relevantes, no se alcanzó significación estadística en el análisis de Chi-cuadrado ni en el modelo de regresión logística, pero este último mostró una posible relación entre la invasión perineural y el riesgo de recidiva. Finalmente, se observó que nuestra tasa global de recidivas superaba las obtenidas de la literatura, no obstante, el paciente tipo, características de la lesión, técnica radioterápica y el tiempo de seguimiento son datos a tener en cuenta.

CONCLUSIONES: La elección de radioterapia superficial como tratamiento primario en casos seleccionados, ha demostrado ser una alternativa eficaz tanto en nuestro estudio como en los datos recogidos de la literatura. A pesar de que las asociaciones no hayan mostrado resultados significativos, se evidencian tendencias interesantes que podrían desarrollarse en estudios posteriores a nivel nacional, teniendo en cuenta la escasez de los mismos.

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Basal cell carcinoma (BCC) is the most common form of skin cancer, specially in elderly individuals with fair skin. Even if its metastatic potential is almost none, the effects that can cause in terms of aesthetics and functionality, due to its invasive nature, have to be taken into account. Superficial radiotherapy has grown to be a noticeable alternative in cases where, either due to anatomical location or patient comorbidities, surgery is not recommended.

METHODS: An observational, retrospective and descriptive-analytical study was conducted on a cohort of 236 patients diagnosed with BCC and treated with superficial radiotherapy at the Miguel Servet University Hospital between 2015 and 2019. Several clinical variables were gathered, and their association with tumor recurrence was analyzed using Chi-square tests and also a logistic regression model. At the end, our results were compared to the ones obtained from the literature.

RESULTS: The main variable from this study corresponds to the global recurrence rate (13.5%). The number of recurrences depending on the subtypes were quite fairly distributed, with the highest rate observed in the infiltrative subtype. In terms of high risk anatomical zones and perineural invasion, higher recurrence rates were also found, but none of these achieved statistical significance neither the Chi-square analysis nor in the logistic regression model, but this last one suggested a potential association between perineural invasion and recurrence risk, which had clinical relevance. At the end, we compared the results obtained in our study vs the ones shown in the chosen ones, and we concluded that even if ours has a higher number, the patient characteristics and the implemented technique have to be taken into account.

CONCLUSION: The choice of selecting superficial radiotherapy as the main treatment in selected patients, has demonstrated to be an effective alternative. No statistically significant associations were found between the main variables and recurrence, however, some tendencies were identified which should motivate further investigation to compensate the lack of information that we have in our environment.

2. PALABRAS CLAVE: Carcinoma basocelular (CBC), Radioterapia superficial (RTS), Recidiva tumoral, Subtipo histológico, Invasión perineural

3. INTRODUCCIÓN:

3.1 CARCINOMA BASOCELULAR:

A) DEFINICIÓN:

El cáncer de piel no-melanoma (CPNM) lidera en prevalencia respecto al resto de enfermedades malignas a nivel mundial. El aumento de la esperanza de vida, junto con la tendencia a la mayor exposición solar, conforman las principales causas en el aumento de incidencia del carcinoma epidermoide y basocelular, siendo este último el más frecuente y en el que se va a centrar este estudio. Este aumento de incidencia afecta a una gran parte de la población, por lo que genera un importante impacto a nivel socio-sanitario.

El CBC es una neoplasia maligna derivada de las células no pigmentadas de la capa basal de la epidermis. Estos tumores tienden a aparecer en áreas expuestas a la luz solar, específicamente a la radiación ultravioleta (UVB), por lo que son frecuentes en cara y cuello, predominando en la comúnmente denominada zona T, cercana a los ojos, nariz y boca, sin afectar a mucosas. Esta neoplasia se caracteriza por presentar una tendencia a la invasión local, que puede derivar en ulceraciones, afectación de planos profundos y en ocasiones genera una repercusión estética considerable. Sin embargo, es rara la afectación metastásica ganglionar o a distancia. La incidencia esperada por año ronda los 2 millones de nuevos casos a nivel mundial.

El CBC se trata de la neoplasia maligna más frecuente en Estados Unidos (US) (1), siendo principal su aparición en pacientes ancianos de tez clara, fototipos II o III, con una incidencia directamente proporcional a la edad. La supervivencia a los 5 años es del 99%, con apenas extensión ganglionar ni a distancia (1%) (1). El CBC suele manifestarse en estadios iniciales y se asocia a la exposición UV, además de a la inmunosupresión. El tratamiento inicial se basa en excisión, curetaje o electrodissección. Sin embargo, si no se trata puede convertirse en localmente invasivo y destructivo, lo que requiere un tratamiento multidisciplinar para controlarlo.

B) EPIDEMIOLOGÍA:

El CBC se trata del cáncer de mayor prevalencia en adultos con fototipo claro, cuyo riesgo de desarrollo con el paso del tiempo es de un 30%. La incidencia del CBC va en aumento debido a la exposición a distintos factores de riesgo entre los que destacan los rayos UV, sin embargo, no puede estimarse con exactitud ya que no tiende a ser registrado. La edad a partir de la que se vuelve más común su desarrollo son los 50 años, siendo el ratio mujer/hombre de 2:1. Teniendo en cuenta el tipo de pacientes afectados y los factores de riesgo más frecuentes, la mayor incidencia ha sido registrada en Australia, donde se dan entre 1000 y 100000 casos nuevos al año, seguido de EEUU con 212-407/100000 y Europa con 76,21/100000 personas año. La incidencia más baja se encuentra en África con menos de 1/100000 personas año. (1)

Existen síndromes asociados al desarrollo del CBC en edades más tempranas (incluso antes de los 20 años), como el xeroderma pigmentoso o el síndrome de Gorlin. En cuanto al principal factor de riesgo, se trata de la exposición solar, tanto a los UVA como especialmente a los UVB. Del mismo modo, la exposición solar durante la infancia tiene un papel fundamental en el desarrollo futuro de estas lesiones. Teniendo en cuenta lo anterior, las zonas mayormente afectadas son las más expuestas como zona facial, cuello, dorso de manos y zona tibial anterior. La inmunosupresión es, a su vez, un factor de riesgo añadido para el desarrollo de CBC, incrementando el riesgo por 10.

C) SUBTIPOS HISTOLÓGICOS:

Se han descrito distintos tipos histológicos que, a su vez, presentan relevancia clínica y pronóstica. Las variantes van desde el menos invasivo que es el superficial, seguido del Pinkus, nodular, morfeiforme o esclerodermiforme, infiltrativo y el basoescamoso. Los de tipo nodular representan el 60% de todos los CBC y aparecen como nódulos o pápulas perladas con telangiectasias. Los de tipo superficial son lesiones planas, eritematosas bien delimitadas que principalmente se encuentran en el tronco de adultos jóvenes, son los únicos que descaman, y suelen representar el 20% de los CBC. El CBC morfeiforme se caracteriza por ser similar a una cicatriz, presentándose como una placa blanquecina con bordes mal definidos. En cuanto al fibroepitelioma de Pinkus, se visualiza como una pápula rosada ubicada normalmente en la zona dorsal baja del paciente. Estos tumores pueden ulcerarse o aparecer pigmentados. Finalmente, el CBC infiltrativo suele mostrarse como una placa eritematosa mal delimitada, en ocasiones deprimida o ulcerada a nivel macroscópico. En algunos de casos puede existir un solapamiento de tipos, donde el pronóstico lo determinara el subtipo de mayor agresividad.

El examen físico nos puede revelar el subtipo de CBC ante el que nos encontramos, determinando así el riesgo de recurrencia y agresividad de la lesión. La dermatoscopia es el método más útil para diagnosticar el CBC y determinar el subtipo correspondiente. Es característica la aparición de nidos ovoides y glóbulos, telangiectasias superficiales y ramificadas, erosiones y pigmentación, pero no formando una red o retículo. Un estudio reciente demostró que la sensibilidad y especificidad de la dermatoscopia en comparación con la impresión a primera vista, aumentaba de 66.9% a 85% y de 97.2% a 98.2% la precisión diagnóstica. Se presentan imágenes tomadas a pacientes del HUMS con distintos subtipos de CBC en las figuras 1-4.



Figura 1: CBC nodular dermatoscopia



Figura 2: CBC nodular de gran tamaño en punta nasal

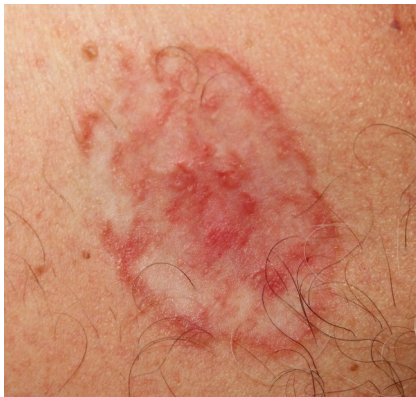


Figura 3: CBC superficial

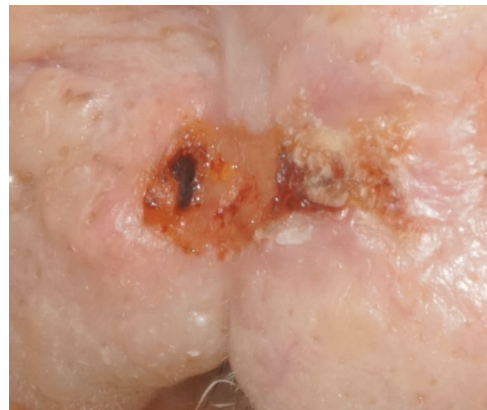


Figura 4: CBC esclerodermiforme en ala nasal

D) DIAGNÓSTICO:

Generalmente, el diagnóstico puede realizarse con la clínica y la dermatoscopia. En casos dudosos por una dermatoscopia inespecífica o bien en casos donde se vaya a precisar una modalidad terapéutica avanzada (radioterapia o quimioterapia), sí que se aconseja la realización de una biopsia confirmatoria.

E) GENÉTICA:

La aparición del CBC se ha visto relacionada con mutaciones bien definidas que han sido objeto de estudio durante estos últimos años. El gen más relacionado con el desarrollo de CBC es el PTCH1 ubicado en el cromosoma 9 (9q22). Este gen codifica una proteína transmembrana encargada de regular negativamente la acción de otra proteína transmembrana denominada SMO. Cuando la proteína PTCH1 se une a un ligando extracelular, como el sonic hedgehog, su control negativo en SMO se anula, favoreciendo la acción de ésta. Esta proteína migra al núcleo para activar la transcripción de los factores Gli. Este gen fue asociado gracias a la investigación en el síndrome de Gorlin. Sin embargo, la activación de la vía hedgehog (HH) también ha sido descrita en CBC esporádicos, en un 90% con mutaciones causando la inactivación del PATCH y en un 10% la activación directa del SMO. Se ha demostrado la asociación de esta mutación con la inducción UV. (3)

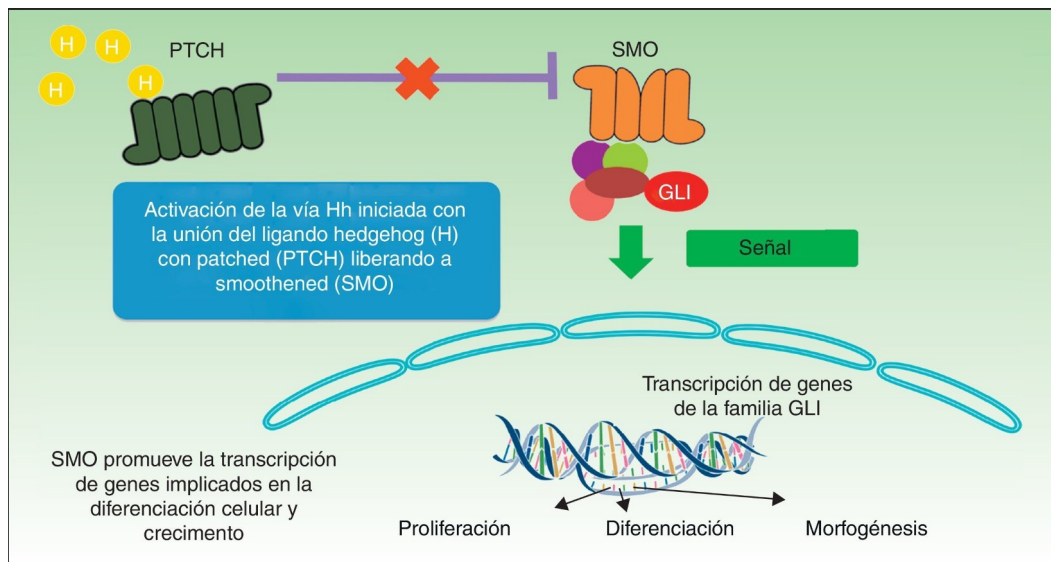


Figura 5: Esquema explicativo de la vía hedgehog, principal vía relacionada con el desarrollo del CBC. (3)

Teniendo en cuenta el origen de la mutación, inactivar la vía HH se ha convertido en el objetivo principal para los CBC de difícil tratamiento. Actualmente, existen dos inhibidores de la vía disponibles para este uso que son el vismodegib y sonidegib. A pesar de ser los tratamientos más innovadores en este tipo de lesiones, suelen reservarse para casos complejos inoperables por tamaño o localización anatómica o en casos con afectación metastásica.

F) PRONÓSTICO:

El CBC suele presentar un pronóstico favorable, ya que no tiende a metastatizar, siendo su incidencia de metástasis menor a un 1%. Sin embargo, lo que más preocupa con el CBC son la destrucción local y su recurrencia. La localización del tumor, el subtipo histológico, el diámetro de la lesión (mayor a 2cm), la invasión perineural, la inmunosupresión, recurrencias previas o excisión incompleta y los márgenes mal definidos forman parte de los factores de riesgo y comportamiento agresivo de la lesión determinando su pronóstico.

G) TRATAMIENTO:

El tratamiento *gold standard* del CBC es la cirugía en la mayoría de los casos, aún así es esencial individualizar el tratamiento para cada paciente.

En cuanto a la técnica quirúrgica más utilizada tendremos la escisión estándar con márgenes de seguridad, que se decidirán en función del riesgo de recurrencia, o la cirugía micrográfica de Mohs, que se escogerá en función de las características de la lesión (tamaño, localización, recurrencias previas e histología) y las habilidades del cirujano. La cirugía de Mohs se reserva para los tumores de alto riesgo,

como recurrencias o CBC en zonas anatómicas más complejas donde es difícil asegurar una exéresis con bordes libres. (8)

En la escisión estándar los márgenes se definen en función del riesgo de recurrencia. Las guías actuales recomiendan un margen de 2-5mm en los de bajo riesgo, mientras que para los de alto riesgo se prefiere dejar un margen de 5-15mm. Del mismo modo, el tamaño de la lesión también ha demostrado ser relevante a la hora de determinar la distancia de los márgenes debido al riesgo de extensión subclínica. En lesiones menores a 2cm se acepta un margen lateral de 4mm, mientras que para lesiones mayores a 2cm se recomienda dejar un margen mínimo de 13mm. En cuanto a la profundidad se recomienda llegar hasta el tejido celular subcutáneo, fascia, pericondrio o periostio según localización. Los márgenes clínicos no siempre coinciden con los histológicos, sin embargo, no suele ser necesaria una reintervención cuando los márgenes histológicamente libres son menores a los recomendados clínicamente (1).

Siendo que el CBC aparece en pacientes de edad avanzada con diversas comorbilidades, lo que aumenta el riesgo quirúrgico, la RT se considera como una alternativa eficaz. La RT también se considera como primera opción en casos de dudoso resultado estético y funcional con cirugía, como podría ser en la zona de los párpados, nariz o labios. Existen varios tipos de radioterapia, como la superficial, la braquiterapia o la guiada por imagen, su elección dependerá del tamaño, localización y de la experiencia y recursos del equipo médico. Del mismo modo, podría considerarse el uso de radioterapia en adyuvancia cuando una nueva excisión de lesión con márgenes afectos no sea posible o cuando exista invasión perineural.

Por otro lado, existen también fármacos que se han visto beneficiosos para el tratamiento del CBC, como el imiquimod. Este fármaco se trata de un modificador de la respuesta inmune, indicado en el tratamiento del CBC superficial y nodulares de pequeño tamaño en pacientes inmunocompetentes. Para que su efecto sea el adecuado debe ser aplicado 5 veces por semana durante 6 semanas. Otro fármaco indicado también para el tratamiento del CBC es el 5-FU al 5% , que se aplica 2 veces al día durante 2-4 semanas. No existen muchos ensayos con los resultados a largo plazo de este fármaco y su efecto frente al imiquimod ha demostrado ser inferior.

La terapia fotodinámica (PDT) es otro de los tratamientos que están alcanzando mayor importancia en la erradicación del CBC. El mecanismo por el que funciona esta terapia se basa en la administración de un fármaco fotosensibilizador que se deposita en las células cancerosas haciendo que con la exposición solar se produzcan radicales libres que destruyen a las células dañadas. Existen 2 fotosensibilizantes distintos: el 5-acido aminolevulínico (ALA) y el metil ester (MAL). Esta terapia suele indicarse en lesiones superficiales o nodulares pequeñas, menores a 2mm de grosor. Por otro lado, la crioterapia también tiene su papel en el tratamiento del CBC y está indicado en lesiones de bajo riesgo, siendo igualmente efectivo a la PDT en ensayos clínicos. La principal ventaja es el hecho de ser un procedimiento que se realiza al momento.

Para terminar, es destacable el desarrollo de un nuevo tratamiento para el CBC basado en la actuación a nivel de la vía molecular de señalización relacionada con su aparición, denominada la vía Hedgehog (HH). Actualmente, existen dos disponibles, el vismodegib y sonidegib. El vismodegib está indicado para el CBC localmente avanzado no candidato a cirugía ni radioterapia, y con metástasis sintomáticas. La dosis utilizada es de 150mg/día, mientras que el sonidegib está indicado solo para los CBC localmente avanzados con una dosis de 200mg/día. En cuanto a los efectos adversos, tanto vismodegib como sonidegib presentan prácticamente los mismos, entre los que destacan dolores musculares, disgeusia, fatiga, pérdida de pelo y pérdida de peso. Estos efectos adversos se pueden observar en la mayoría de pacientes y suelen ser el motivo del fallo de cumplimentación o detención del tratamiento en un 30% de los casos. (3)

Como resumen, la primera opción siempre será la cirugía a no ser que el paciente no sea operable, donde entra en juego la RT. Del mismo modo, pueden combinarse distintos tipos de tratamiento como la terapia fotodinámica con el imiquimod y fármacos de la vía hedgehog, es decir, no tienen por qué ser excluyentes. El tratamiento de un CBC avanzado y agresivo debe ser consultado en un comité multidisciplinar.

H) SEGUIMIENTO:

En función del tipo de CBC correspondiente, el seguimiento varía. La mayoría son dados de alta después de la confirmación de una exéresis completa con márgenes libres. Mientras que los pacientes de alto riesgo de recidiva (tumores múltiples, alto riesgo histológicos, determinadas zonas anatómicas, inmunosupresión) necesitarán de un seguimiento mínimo de 3-5 años. Los pacientes que necesitan un tratamiento más allá de la cirugía tienen que ser seguidos más detenidamente, en base a las decisiones tomadas por el comité multidisciplinar.

3.2 RADIOTERAPIA EN CBC:

El cáncer de piel no melanoma es el cáncer más frecuentemente diagnosticado a nivel mundial y su incidencia aumenta con la edad. Dentro de este grupo el CBC acoge el 75-80% de los casos, mientras que la mayoría restante correspondería al carcinoma escamoso. En su mayoría los CBC localizados se eliminan directamente mediante exéresis, sin embargo, determinados factores influyen en la decisión terapéutica desaconsejando la cirugía, como puede ser las comorbilidades del paciente, localización y tamaño de la lesión. Por lo tanto, debido a la amplia variedad de pacientes que desarrollan este tipo de lesiones, la necesidad de adaptar el tratamiento a cada caso resulta fundamental.

El tratamiento quirúrgico ha sido y es, hasta la fecha, el *gold standard* para este tipo de lesiones, sin embargo, debido a lo mencionado anteriormente, se dificulta la obtención de buenos resultados, con lo cual, se ha optado por la introducción de la radioterapia superficial como tratamiento curativo en determinados casos de carcinoma basocelular.

La radioterapia superficial, es una modalidad de tratamiento con radiación ionizante dirigida a tumores cutáneos localizados en las capas más externas de la piel, habitualmente hasta 5 mm de profundidad.

Utiliza rayos X de baja energía (generalmente entre 50 y 150 kV), cuya dosis máxima queda limitada muy cerca de la superficie de la piel, reduciendo así la exposición a tejidos profundos. En un inicio se utilizaba como medida complementaria en los casos de peor pronóstico quirúrgico, como lesiones con invasión linfovascular o márgenes afectos, sin embargo, tras observar los beneficios obtenidos por esta técnica, ha conseguido introducirse como primera línea en determinados casos. En primer lugar, los pacientes categorizados como inoperables debido a diversas comorbilidades, podrán ser tratados con radioterapia superficial a pesar de no cumplir los criterios para ser sometidos a cirugía, lo que aporta una mejora en su calidad de vida. Por otro lado, los pacientes con lesiones ubicadas en zonas complejas para la escisión se beneficiarán a su vez de unos mejores resultados estéticos. (9)

En cuanto al tipo de RT escogido dependerá de la zona afecta. Para tumores superficiales se prefiere el ortovoltaje, la radiación superficial o la Electron Beam Therapy. El ortovoltaje y la radiación superficial han sido los más usados para el tratamiento del cáncer de piel, para el que existen diversas ventajas en lesiones menores a 1cm como menor margen lateral de tejido sano expuesto, dosis máxima en la superficie expuesta y la colimación del haz en la superficie de la piel. El ortovoltaje es una forma de radioterapia externa que utiliza rayos X con energías entre 100 y 500 kilovoltios (kV), habitualmente en el rango de 150–300 kV, ideal para tumores cutáneos más profundos que los tratados con RT superficial pura, pero no tan profundos como para requerir electrones. Es una técnica segura, eficaz y aún utilizada en algunos centros con equipos específicos. (2)

Por otro lado, la radioterapia con electrones o Electron Beam Therapy, utiliza haces de electrones con energía en el rango de los Mega-electron voltios (MeV) y permite tratar tumores más profundos, entre 0,5 y 5 cm, siendo útil en lesiones cutáneas más voluminosas o infiltrativas.

Una alternativa cada vez más empleada en lesiones superficiales bien delimitadas es la braquiterapia, en la que se colocan fuentes radiactivas, como son los moldes personalizados, directamente sobre la superficie afecta. Esta técnica permite que la dosis sea lo más precisa posible, con una tasa de control local excelente y muy buenos resultados cosméticos.

En cuanto al esquema utilizado para el tratamiento del CBC con RT superficial, existen múltiples opciones de fraccionamiento para lesiones pequeñas y localizadas, que van desde 6.5 semanas de fracciones convencionales (64Gy en 32 sesiones, 2Gy por día) hasta el fraccionamiento extremo con 20 Gy en una única fracción, donde la tasa de control local suele rondar el 95%. En la mayoría de los casos el fraccionamiento convencional con 2 Gy al día ha sido considerado el manejo estándar, reduciendo la toxicidad a largo plazo, manteniendo una baja tasa de recurrencia. Sin embargo, teniendo en cuenta la falta de estructuras radiosensibles en la superficie de la piel y su capacidad de regeneración, el manejo con RT hipofraccionada suele ser valorada para maximizar la conveniencia. Se valora esto porque el

tratamiento prolongado no es lo más adecuado para pacientes añosos, siendo, a su vez, poco costo-efectivo. (2)

Por otro lado, en cuanto a la toxicidad tanto la aguda como crónica depende del volumen de tejido irradiado. La toxicidad aguda de la RT, suele comenzar a las 3-4 semanas del inicio con RT, e incluye el eritema, la descamación, edema y pérdida de pelo en la zona expuesta. Los pacientes deben evitar rasurarse, la exposición solar o rascarse durante y algo después del tratamiento con RT. La aplicación de cremas o perfumes debería evitarse. Cuando se abarcan ganglios linfáticos cervicales puede aparecer disfagia, odinofagia, mucositis y disgeusia temporal. La toxicidad aguda se atribuye al daño por radiación en las células epiteliales de rápida división en piel y mucosas, y suelen recuperarse a las 14-21 días tras la cumplimentación del tratamiento. En cuanto a la toxicidad crónica, incluye telangiectasias, atrofia cutánea, hipopigmentación, pérdida de pelo y atrofia de las glándulas sudoríparas de la zona expuesta. La toxicidad tardía en la RT de cuello puede incluir hipotiroidismo, disfagia de larga duración, xerostomía, fibrosis y osteoradionecrosis. (2)

Finalmente, existen contraindicaciones absolutas y relativas del tratamiento con RT que hay que tener en cuenta, entre las absolutas se encuentran el síndrome de Gorlin, el xeroderma pigmentoso, la ataxia telangiectasia y la recurrencia postradiación, mientras que entre las relativas se encuentran la historia de enfermedades del tejido conectivo, como el LES o esclerodermia, edad menor de 40 (riesgo de neoplasia secundaria) y áreas anatómicas con escasa vascularización lo que retrasa la curación y favorece la necrosis (7).

En resumen, la elección de la técnica y del tipo de fraccionamiento de RT debe basarse en factores como la profundidad del tumor, el subtipo histológico, la localización y las características del paciente, siendo la radioterapia superficial una opción sencilla, efectiva y bien tolerada en contextos bien seleccionados.

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

La alta incidencia de desarrollo de un CBC junto con el aumento de la esperanza de vida y las comorbilidades asociadas, vuelven este estudio de gran interés a nivel de salud pública. Los principales factores de riesgo de desarrollo de un CBC son la exposición a la luz solar además de la edad avanzada, con lo cual, teniendo en cuenta el incremento de la población anciana en las sociedades desarrolladas, la probabilidad de desarrollar un CBC aumenta. Teniendo en cuenta la elevada media de edad de los pacientes afectos, en ocasiones con situación de fragilidad, y teniendo en cuenta que los CBC pueden aparecer en zonas anatómicamente comprometidas que obligarían a reconstrucciones quirúrgicas complejas, el uso de RT superficial es una alternativa terapéutica a tener en cuenta.

5. HIPÓTESIS:

Este estudio pretende identificar una alternativa terapéutica ampliamente usada pero escasamente publicada en la bibliografía: la radioterapia superficial. Se estudia una muestra representativa de pacientes tratados con RT por CBC en nuestro medio y se analizan posibles asociaciones significativas entre distintas variables y la posibilidad o no de recidivas.

- Las recidivas generales de los pacientes con CBC tratados con radioterapia en el HUMS no presenta diferencias significativas respecto las recidivas observadas en la literatura.

- El motivo de RT, tipo histológico e invasión perineural se ve relacionado con el porcentaje de recidivas, siendo el infiltrante con invasión perineural el de mayor riesgo.

- No hay diferencias significativas por sexos.

6. OBJETIVOS:

El objetivo de este estudio reside en el análisis de la evolución y recidiva de los pacientes tratados con radioterapia superficial del CBC. Los resultados obtenidos mostrarán si las recidivas a los 2 y 5 años se mantienen en los valores deseados, además de compararlos con los resultados de estudios ya publicados en pacientes tratados con RT superficial. Se analizarán a su vez asociaciones entre variables categóricas y el porcentaje de recidivas. Los objetivos fundamentales son los siguientes.

1. Descripción del perfil de paciente que ha recibido RT superficial en el presente estudio (edad, tiempo de seguimiento, subtipo, localización, motivo de indicación de RT, invasión perineural).
2. Analizar el porcentaje de recidivas generales de los pacientes tratados con CBC y compararlos con los resultados observados en la literatura.
3. Analizar el tiempo hasta la recidiva, recogiendo posibles recidivas a los 2 y 5 primeros años tras el tratamiento.

4. Analizar la relación entre el porcentaje de recidivas y distintos factores clinico-histológicos (subtipo, invasión, localización y sexo).
5. Analizar la asociación y el riesgo de recidivas en relación a las distintas variables.

7. MÉTODO

7.1 TIPO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN A ESTUDIO

El estudio realizado para este TFG se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo-analítico, con una primera parte descriptiva donde se realizó un análisis de recidivas y su distribución según las variables categóricas, y una segunda parte analítica donde se aplicaron pruebas estadísticas (Chi-cuadrado y regresión logística) para estudiar las asociaciones entre la recidiva y los factores clínicos.

Para la realización de esta estudio se recogen datos de 236 pacientes que forman los casos de CBC tratados con RT superficial en el HUMS. En la base de datos se nos proporcionan la información de 1291 pacientes con un diagnóstico entre 2015 y 2024. De entre éstos se escogen los diagnosticados entre 2015-2019, para garantizar un seguimiento adecuado con un periodo de seguimiento de hasta 5 años salvo caso de fallecimiento previo. Se descartó aproximadamente un 60% de los pacientes, manteniéndose una muestra de 523. Posteriormente se aplicaron lo siguientes criterios de inclusión:

- 1) Diagnóstico histológico confirmado por biopsia, descartando los de diagnóstico exclusivamente clínico.
- 2) Diagnóstico de CBC, excluyendo diagnósticos alternativos como carcinoma escamoso o queratosis actínica.
- 3) Disponibilidad de datos clínicos completos, incluyendo motivo de RT y el seguimiento oncológico.

Tras aplicar estos criterios, la muestra final quedó conformada por 236 pacientes. Todo ello queda descrito en el diagrama de flujo de la figura 6.

En cuanto a las variables analizadas en este estudio destacan las siguientes: los datos demográficos como la edad y el sexo de los pacientes, los datos clínicos e histológicos como el subtipo histológicos, la localización de la lesión y la presencia de invasión perineural, el motivo de indicación de la RT (intención curativa, bordes afectos, recidiva clínica o radioterápica) y la recidiva tras el tratamiento (siendo ésta la variable principal del estudio).

7.2 SEGUIMIENTO

Los pacientes escogidos fueron diagnosticados entre el 2015 y 2019, haciendo que el tiempo de seguimiento fuera de al menos 5 años para realizar un análisis de los resultados con una adecuada cantidad de información. Durante el estudio, se generaron pérdidas a lo largo de los años, aun así teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes eran ancianos cuya esperanza de vida era limitada, se decidió mantener sus datos en el estudio, realizándose un análisis por intención a tratar.

En el caso de no tener constancia de seguimiento estrecho, se ha tratado de actualizar hasta el 31/12/2024 mediante llamadas telefónicas a los pacientes que siguen vivos y en el caso de fallecimiento a sus familiares, corrigiendo la fecha de fin de seguimiento al de su muerte. En este último caso, existen sesgos de memoria por parte de los familiares que pueden no recordar la reaparición de la lesión, además de que, a a veces, puede pasar desapercibida en el caso de estos pacientes pluripatológicos.

7.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizan los programas Microsoft Excel 2016 y el programa estadístico IBM SPSS Statistics version 2022. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Asimismo, se utilizó también el programa Chat GPT para analizar los posibles fallos estadísticos, además de como asesoría.

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas (sexo, subtipo, localización, invasión perineural), y medias para las variables continuas (edad, tiempo de seguimiento). Posteriormente, se decidió evaluar la asociación entre la recidiva y las distintas variables categóricas, para lo que se aplicaron pruebas de Chi-cuadrado. Finalmente, para valorar el riesgo de recidiva y determinar posibles predictores de la misma, se realizó un modelo de regresión logística binaria.

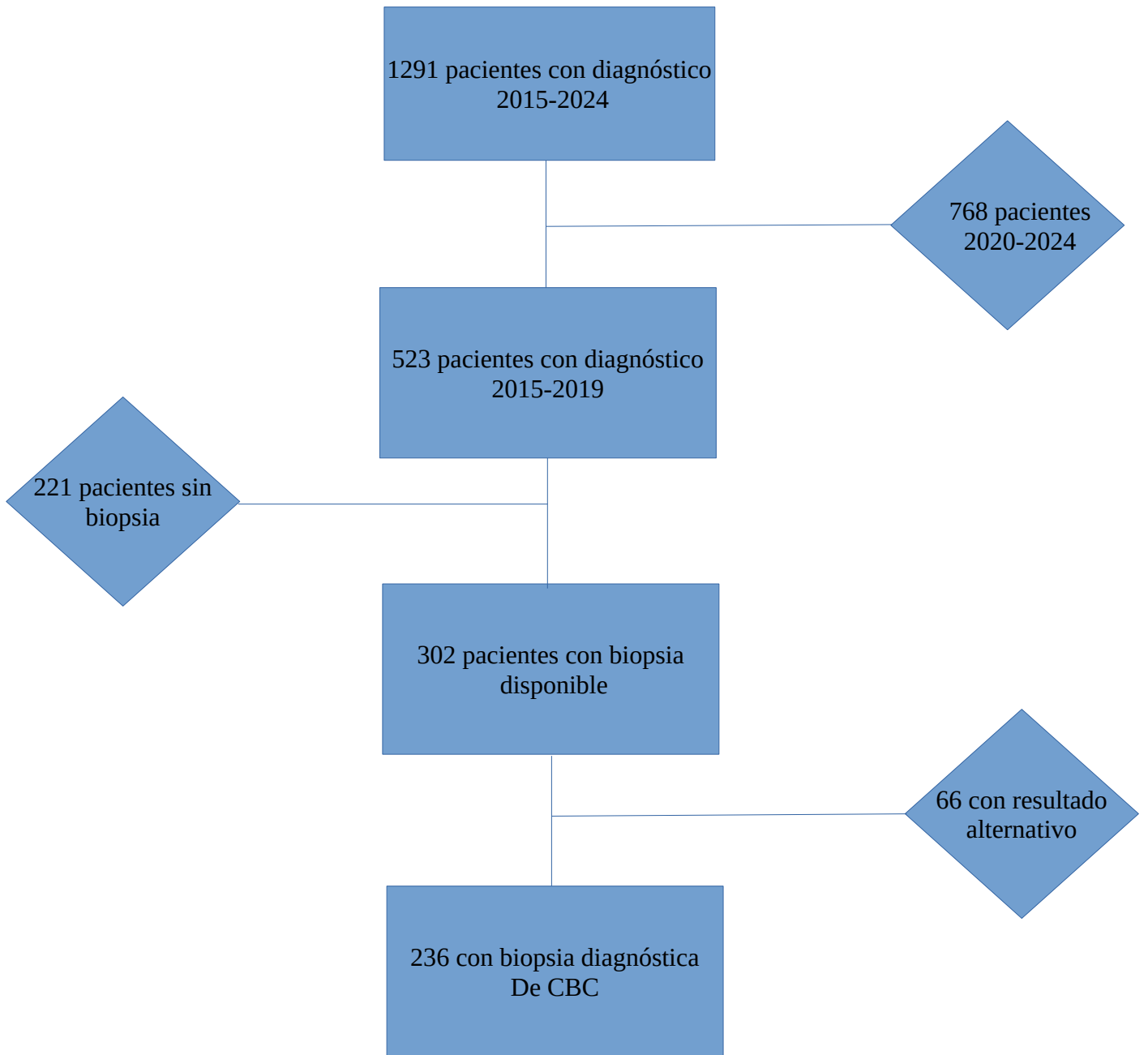


Figura 6: Diagrama de flujo que representa los sujetos seleccionados para conformar la muestra del estudio. Se muestran los criterios de inclusión y exclusión como son el año de diagnóstico, la existencia de biopsia y el resultado de CBC en la misma.

8. RESULTADOS

8.1 DESCRIPCIÓN DEL PACIENTE TIPO Y VARIABLES:

Como se ha mencionado a lo largo del estudio, la elección de optar por la RT superficial en determinados pacientes se debe, por un lado, a la localización de la lesión (evitando realizar exéresis en zonas de difícil abordaje quirúrgico), y por otro, a la operabilidad del paciente. Esto último viene determinado por la edad, comorbilidades y fragilidad del paciente. Tras analizar la base de datos de nuestro estudio hemos observado que la variable categórica de edad fue el factor principal para evitar la cirugía y optar por la RT.

La mayoría de nuestros pacientes son de edad avanzada, formando una media de 80.16 años, con una mediana de 81 años y un rango con una mínima de 38 y una máxima de 100 años. Esto indica que la población estudiada está predominantemente compuesta por pacientes de edad avanzada, lo cual es coherente con la epidemiología del CBC que se presenta con mayor frecuencia en edades avanzadas.

Al separar a los pacientes por sexo, la media de los hombres se reduce a 78,4 años y con una mediana de 80 años, mientras que en las mujeres aumenta a una media de 81,2 años y una mediana de 84 años. Por lo que podemos concluir que las mujeres del estudio tienden a ser ligeramente mayores que los hombres en el momento del diagnóstico o tratamiento.

Por otro lado, respecto al tiempo de seguimiento, se observó una media de 54.69 meses (DE: 31,72) y una mediana de 60 meses, con valores extremos que se encuentran entre los 1 y los 154 meses. El amplio rango de meses de seguimiento en nuestros pacientes, refleja una notoria diversidad, pudiendo estar influenciada tanto por la evolución clínica del paciente como por la disponibilidad de recursos o su fallecimiento. La tasa de fallecimiento analizada a 31/12/2024 fue exactamente del 50%. Dejo adjuntada la curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mejor visualización.

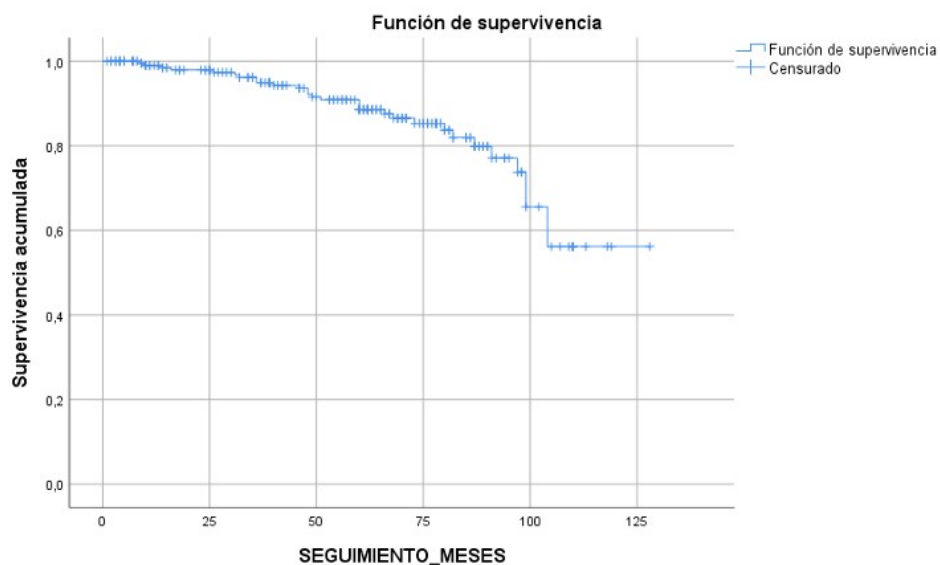


Figura 7: Curva de supervivencia Kaplan-Meier con la pérdida de un 50% de los pacientes a partir del mes 100.

Estos datos son relevantes para contextualizar el análisis de las recidivas, ya que tanto la edad como el tiempo de seguimiento pueden influir en la probabilidad de detección de una recidiva y en la elección del tratamiento inicial.

	Edad (años)	Meses de seguimiento
Media	80,16	54,69
Mediana	81	60
Desviación estándar	10,05	31,72
Mínimo	38	1
Máximo	100	128

En cuanto al subtipo más repetido entre nuestros pacientes se encuentra el CBC nodular, seguido del infiltrativo y el superficial. La predominancia del subtipo nodular, concuerda con los datos disponibles en la literatura, siendo el nodular el CBC más común, caracterizado por un crecimiento más lento y menor agresividad local en comparación con otros subtipos más invasivos.

Subtipo	Total	%
ESCLERODERMIFORME	5	2,12
INFILTRATIVO	87	36,86
MICRONODULAR	10	4,24
NODULAR	119	50,42
SUPERFICIAL	15	6,36
TOTAL PACIENTES	236	100.0

Por otro lado, se clasificaron las localizaciones anatómicas de los tumores en cinco grupos: zona facial de alto riesgo, zona facial de bajo riesgo, tórax, extremidades superiores, y extremidades inferiores, según los criterios anatómicos de riesgo oncológico. La mayoría de los carcinomas se localizaron en zonas faciales de alto riesgo (64.98%), donde se incluyen la nariz, el párpado superior e inferior, el canto interno, la oreja, la sien, la región preauricular, supraciliar, retroauricular, mandibular, surco nasogeniano, mentón y labio. Seguidas de zonas faciales de riesgo intermedio (13.92%), correspondiendo a la zona frontal, mejilla y región cervical. La tercera zona con más casos fue las extremidades inferiores con un 8,44% y, finalmente, el resto de localizaciones con menor frecuencia, donde se encuentra el grupo de extremidades superiores recogiendo al brazo, la muñeca y al hombro, el tronco que recoge las lesiones de abdomen y espalda y el cuero cabelludo donde se incluyen también los de la región occipital. En *otros* destaca la zona perianal.

Esta distribución es congruente con el comportamiento del CBC, cuya aparición se relaciona con la exposición crónica a radiación ultravioleta, especialmente en zonas fotoexpuestas, como es la zona T de la cara.

Zona	Nº Pacientes	% del total
Zona alto riesgo	154	64,98
Zona riesgo intermedio	33	13,92
Extremidades inferiores	20	8,44
Cuero cabelludo	14	5,91
Tronco	11	4,64
Extremidades superiores	4	1,69
Otros	1	0,42

Finalmente, respecto a la invasión perineural, su presencia se identificó en el 8,55% de los pacientes. Aunque se trata de un hallazgo poco común, la invasión perineural se asocia con un comportamiento clínico más agresivo y un mayor riesgo de recidiva local, por lo que su presencia tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Invasión perineural	Nº Pacientes	Porcentaje
NO	216	91,45
SÍ	20	8,55
TOTAL PACIENTES	236	100

En la correspondiente cohorte, se investigaron los motivos por los cuales se indicó tratamiento con RT en los pacientes incluidos.

Del total de casos escogidos, la RT con intención curativa, es decir, el tratamiento primario con el que se intenta su curación, fue la indicación más frecuente, representando el 47.86% de los tratamientos. En segundo lugar se encuentra la RT indicada por bordes afectos de una cirugía previa, con un 30.77% de los casos, seguido de un 20.94% de pacientes con recidiva clínica tras una cirugía previa. Finalmente, en 0.43% de los casos, la RT fue indicada por una recidiva tras un tratamiento radioterápico previo, es decir, casi ningún caso.

Teniendo en cuenta la frecuencia de intención curativa en nuestra muestra, se puede observar la relevancia de la RT como tratamiento primario en un porcentaje considerable de pacientes. Del mismo modo, su papel complementario tras procedimientos quirúrgicos con márgenes comprometidos o en el contexto de recurrencias.

Motivo de RT	Nº Pacientes	Porcentaje
BORDES AFECTOS	72	30,77
CURATIVA	112	47,86
RECIDIVA CLÍNICA	49	20,94
RECIDIVA DE RT	1	0,43
TOTAL PACIENTES	234	100

8.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS RECIDIVAS

La principal variable a analizar en el estudio descriptivo y analítico realizado es la existencia de recidivas. Se escogió una cohorte de 236 pacientes diagnosticados de CBC. De ellos, 32 pacientes, es decir, un 13.5%, presentaron una recidiva documentada durante el seguimiento.

a) Análisis descriptivo de tiempo hasta la recidiva: Para determinar la tendencia de desarrollo de recidivas se decidió valorar el número de recidivas a los 2 y 5 años. Entre los casos que presentaron una recidiva clínica, el 40.6% recidivó dentro de los primeros 2 años, casi la mitad de los pacientes, por lo que resulta imprescindible extremar la vigilancia inicial. Durante los 5 primeros años recidivó el 93,5% de los pacientes, siendo raro que se den recidivas a partir de los 5 años.

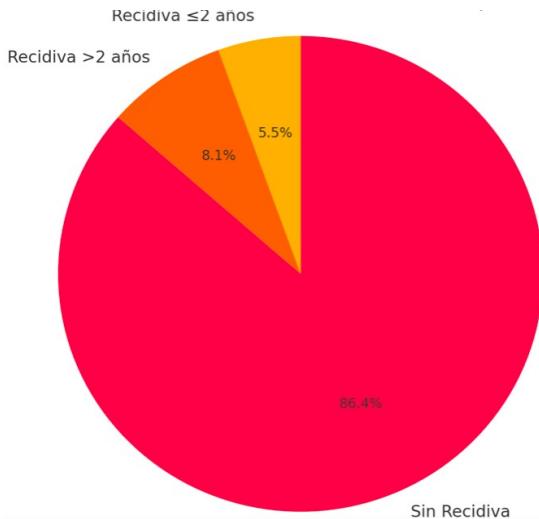


Figura 8: Gráfico de sectores que muestra la distribución temporal de las recidivas de entre el total de casos.



Figura 9: Gráfico de sectores que muestra la distribución temporal de las recidivas de entre el total de recidivas.

En cuanto a la media de meses hasta la recidiva fue de casi 38 meses, es decir pasados los 3 años, con una mediana de 30, por lo que, como se mencionaba previamente, el seguimiento estrecho durante los primeros años post-tratamiento es crucial.

Media (meses)	Mediana (meses)	Desviación estándar	Mínimo (meses)	Máximo (meses)	Rango (meses)
37.61	30.0	34.92	3.0	154.0	3.0 - 154.0

Se ha realizado una gráfica para mostrar de forma más visual a los pacientes libres de recidiva hasta los 154 meses:

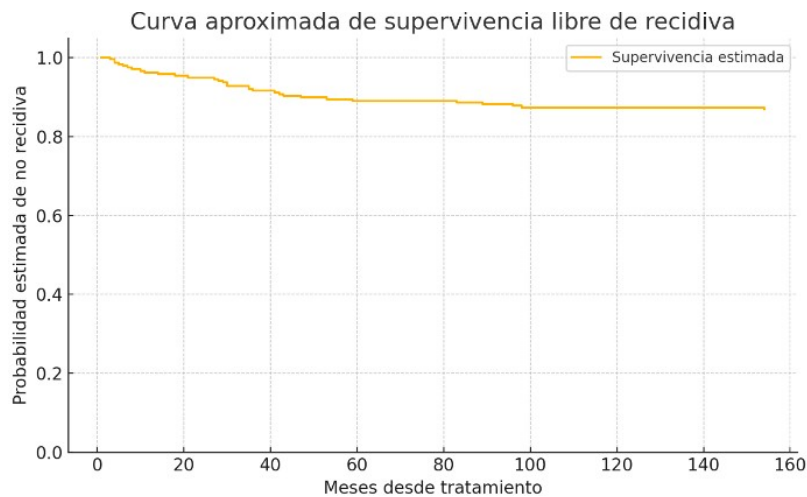


Figura 10: curva de supervivencia libre de recidiva teniendo en cuenta a los pacientes no fallecidos durante el seguimiento.

b) Análisis descriptivo de las variables clínicas:

Se analizó la proporción de recidivas en función de varias características clínico-histológicas:

Subtipo histológico: Se evaluó la frecuencia de recidiva en función del subtipo histológico del carcinoma basocelular. El subtipo infiltrativo presentó la tasa de recidiva más elevada, con un 17,24%, seguido del superficial (13,33%)y del nodular (10,9%). Los subtipos micronodular y esclerodermiforme presentaron tasas más bajas, aunque con pocos casos, lo que limita la interpretación.

Estos resultados indican una mayor tendencia a la recidiva en los subtipos infiltrativos, lo cual concuerda con su comportamiento más agresivo e infiltrativo a nivel histológico.

		NO	Si	Total	% NO	% Si
1	ESCLERODERMIFORME	5	0	5	100.0	0.0
2	INFILTRATIVO	72	15	87	82.76	17.24
3	MICRONODULAR	9	1	10	90.0	10.0
4	NODULAR	106	13	119	89.08	10.92
5	SUPERFICIAL	13	2	15	86.67	13.33

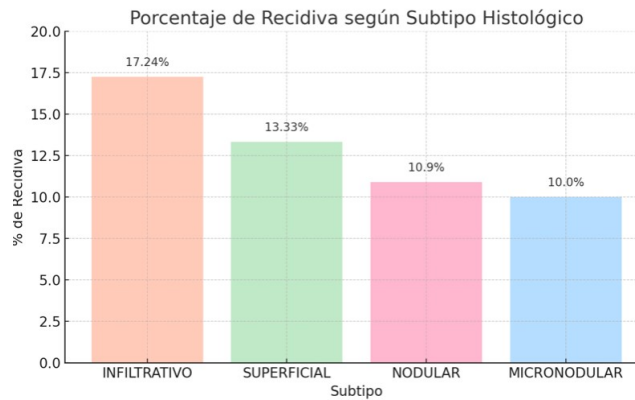


Figura 11: gráfico de barras que muestra el porcentaje de recidivas en función del subtipo histológico.

Localización anatómica: Los resultados de los porcentajes de recidiva en función de las distintas agrupaciones muestran que la mayor tasa de recidiva se observó en las extremidades superiores, con un 25%, seguidas de las extremidades inferiores (20%), y las zonas faciales de riesgo intermedio (14,29%) y alto riesgo(13,85%). También se registraron tasas relevantes en la categoría de otros (11,76%), mientras que el cuero cabelludo presentó una tasa del 7,69%. En el tronco no se registraron recidivas en esta muestra. Hay que tener en cuenta, que para los grupos que muestran la mayor tasa de recidiva, el número de casos es bastante escaso, lo que ha podido influir en los resultados del análisis.

	ZONA AGRUPADA	NO	SÍ	Total	% Recidiva
1	CUERO CABELLUDO	12	1	13	7.69
2	EXTREMIDADES INFERIORES	16	4	20	20.0
3	EXTREMIDADES SUPERIORES	3	1	4	25.0
4	FACIAL ALTO RIESGO	112	18	130	13.85
5	FACIAL RIESGO INTERMEDIO	12	2	14	14.29
6	OTROS	45	6	51	11.76
7	TRONCO	6	0	6	0.0

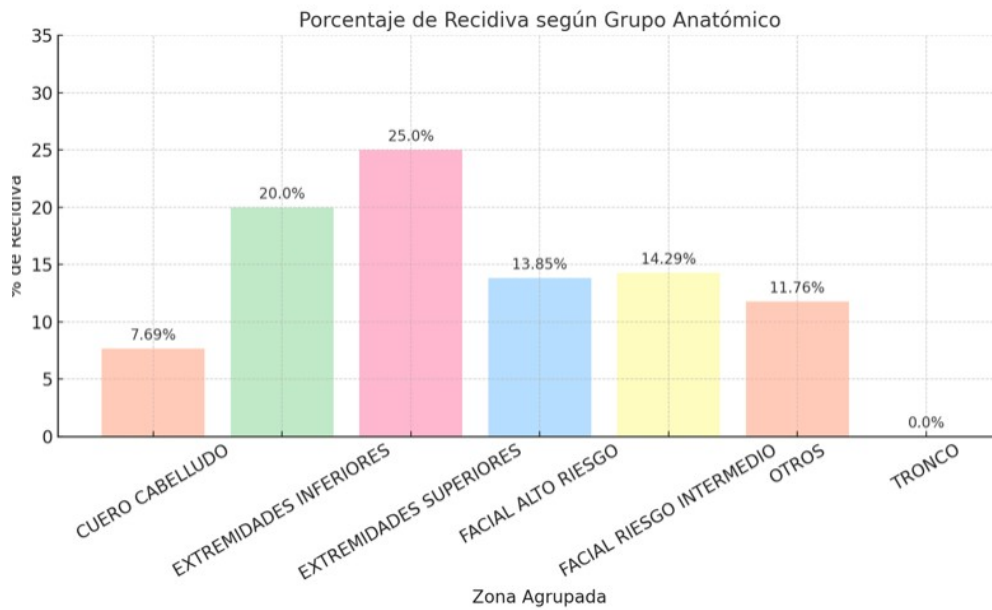


Figura 12: Gráfico de barras que representa el porcentaje de recidivas en función de la localización organizadas por subgrupos.

Sexo: Se comparó la tasa de recidiva entre pacientes según su sexo biológico. Del total de 236 pacientes, 118 eran hombres y 118 mujeres. La tasa de recidiva fue ligeramente superior en hombres (14,4%) respecto a mujeres (12,7%). No obstante, esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p > 0,05$), lo que sugiere que el sexo no constituye un factor determinante en la probabilidad de recidiva tras el tratamiento con radioterapia superficial en esta cohorte.

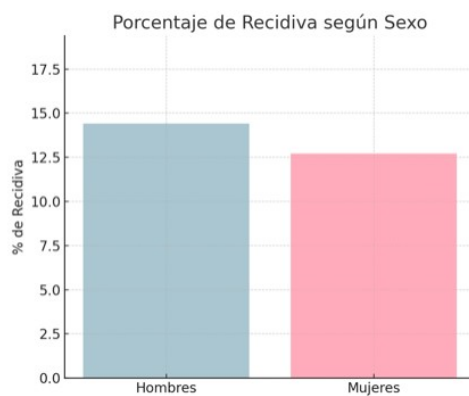


Figura 13: Gráfico de barras del porcentaje de recidivas en función del sexo.

Invasión perineural: Se evaluó la tasa de recidiva en función de la presencia de invasión perineural. De los 236 pacientes, 216 no presentaban invasión perineural y 20 sí. La tasa de recidiva fue del 13,1% en los pacientes sin invasión y del 20,0% en aquellos con invasión perineural. Aunque se observó una tendencia a una mayor tasa de recidiva en este último grupo, hay que tener en cuenta el número escaso entre el grupo de invasión.

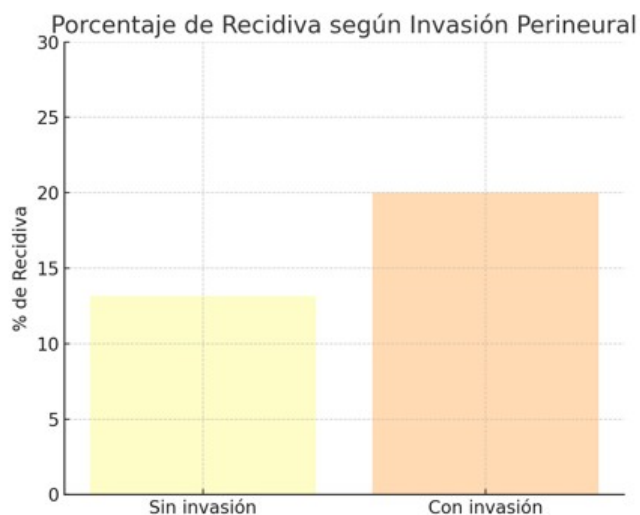


Figura 14: Gráfico de barras que muestra la recidiva en función de la invasión perineural.

Motivo de RT: En la muestra analizada, el motivo más frecuente de radioterapia fue el tratamiento curativo en lesiones que no habían sido candidatas a cirugía, seguido de la indicación por bordes afectos y recidiva clínica. Al analizar las recidivas en relación al motivo de RT se puede observar como el tratamiento de lesiones tras cirugía incompleta con bodes afectos o en contexto de recidiva, podría verse relacionado con un aumento de las recidivas. La mayor tasa de recidiva se observó en los pacientes tratados por bordes afectos, con un 15,28% de recidiva, seguido del grupo de pacientes tratados por recidiva clínica, con una tasa del 14,29%. En los casos tratados con intención curativa primaria, la tasa de recidiva fue del 11,61%, ligeramente inferior.

	NO	Sí	Total	% NO	% Sí
1 BORDES AFECTOS	61	11	72	84.72	15.28
2 CURATIVA	99	13	112	88.39	11.61
3 RECIDIVA CLÍNICA	42	7	49	85.71	14.29
4 RECIDIVA DE RT	1	0	1	100.0	0.0

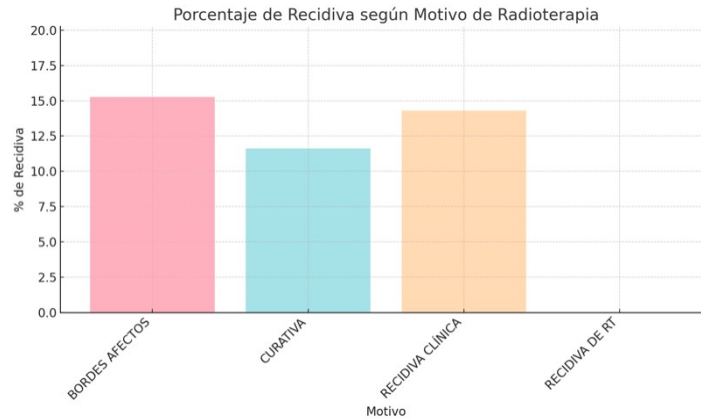


Figura 15: Gráfico de barras que muestra el porcentaje de recidiva en base al motivo de RT.

c) Prueba de asociación con Chi-cuadrado:

Se evaluó la asociación entre la presencia de recidiva y distintas variables clínicas mediante la prueba de Chi-cuadrado. Las variables incluidas fueron: subtipo histológico, zona anatómica agrupada, motivo de radioterapia, sexo e invasión perineural.

Variable	Chi-cuadrado	p-valor	Grados de libertad
Subtipo	2,64	0,62	4
Zona	2,65	0,851	6
Motivo RT	0,72	0,869	3
Sexo	0,04	0,849	1
Invasión perineural	0,29	0,591	1

En ninguno de los casos se alcanzó significación estadística ($p > 0,05$), aun así, se observaron ciertas tendencias que muestran relevancia clínica:

- En primer lugar, el subtipo infiltrativo fue el que más recidivas alcanzó, lo que concuerda con la agresividad de la lesión, aunque sin alcanzar significación.
- La zona facial de alto riesgo y las extremidades mostraron recidivas algo superiores a otras regiones, en este caso hay que tener en cuenta el número de pacientes incluidos en cada caso, ya que en el grupo de extremidades se acoge un número mucho menor.
- En cuanto al motivo RT, los casos tratados por bordes afectados o recidiva clínica tuvieron porcentajes ligeramente mayores de recidiva que los tratados con intención curativa, lo que también concuerda con lo esperado debido a la complejidad de la lesión.

- Para terminar, ni el sexo ni la presencia de invasión perineural mostraron una relación significativa con la recidiva en este análisis, no obstante, los pacientes con invasión sí que presentaron mayor porcentaje de recidivas y con el modelo multivariable explicado a continuación sí se presentó una tendencia destacable.

Estos resultados podrían estar influenciados por el tamaño muestral de determinados subgrupos (como el de la invasión perineural o el de algunas localizaciones) y el número limitado de recidivas. A pesar de la ausencia de significación estadística, estos hallazgos pueden orientar futuras investigaciones con mayor potencia estadística.

d) Modelo de regresión logística

La regresión logística ayuda a identificar factores de riesgo independientes para recidiva, por lo que resultó de interés para analizar la existencia de un aumento del riesgo en función de las distintas variables. Para ello se desarrolló un modelo de regresión logística binaria donde se estudiaron los factores clínico-histológicos asociándolos a la probabilidad de recidiva.

Para la realización del modelo de regresión logística es necesario determinar una constante del modelo (OR = 0,21; $p = 0,034$) que representa la probabilidad de recidiva en pacientes que no presentan ninguno de los factores de riesgo incluidos. Su bajo valor y significación estadística indican que la recidiva es poco probable en estos pacientes, lo que concuerda con la tasa global observada del 13,5%.

Variable	OR (odds ratio)	IC 95% inferior	IC 95% superior	p-valor
const	0,21	0,05	0,89	0,034
MOTIVO RT	0,82	0,49	1,38	0,456
SUBTIPO	0,87	0,63	1,22	0,434
SEXO	0,87	0,4	1,88	0,72
ZONA	1,01	0,96	1,07	0,635
INVASIÓN PERINEURAL	1,47	0,44	4,99	0,533

Las variables incluidas en el modelo fueron: subtipo histológico, zona anatómica, motivo de indicación de la radioterapia, sexo e invasión perineural.

Los resultados del modelo mostraron que ninguna de las variables independientes alcanzó significación estadística ($p > 0,05$). Sin embargo, algunas variables presentaron tendencias clínicamente relevantes:

- En el caso de la invasión perineural se obtuvo un odds ratio (OR) de 1,47, lo que indica una tendencia hacia un mayor riesgo de recidiva en los pacientes con esta característica, aunque sin alcanzar significación estadística con una $p = 0,533$.
- En cuanto al motivo de radioterapia, el subtipo histológico, la zona anatómica y el sexo del paciente no presentaron asociaciones significativas con la recidiva en este modelo ajustado.

Estos resultados a pesar de no mostrar significación, sí que sugieren la posible existencia de una tendencia concreta en función de las variables, sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, el tamaño muestral y la distribución de los casos, no consigue obtener resultados significativos, por lo que para clarificar estas asociaciones sería necesaria la realización de más estudios donde se tengan en cuenta estas limitaciones. Del mismo modo, se carece de literatura que engloba este tema en nuestro medio, por lo que también se pretende impulsar a su realización, obteniéndose así unos resultados más representativos.

8.3 ANÁLISIS COMPARATIVO CON LA LITERATURA

1. Radiotherapy for skin cancers of face, head and neck: (19)

Este estudio expresa que la RT resulta una alternativa eficaz en dependencia del contexto. Por un lado, como tratamiento definitivo de lesiones incipientes en pacientes no candidatos a cirugía. Por otro lado, valora también la aplicación de la RT con adyuvante en el caso de bordes afectos, invasión perineural o recaídas tras la cirugía y, finalmente, considera los motivos estéticos también de importancia, ya que las zonas como los párpados, nariz, orejas o labios, la cirugía puede generar secuelas significativas. En cuanto a los resultados de este artículo, destaca que el control local en los pacientes tratados con RT es del 95%, con unas tasas de complicaciones cutáneas, como necrosis del tejido de menos del 6% (12). En cuanto a los subtipos histológicos, el estudio destaca la relación entre los subtipos más agresivos y el riesgo de recurrencia. Este estudio también menciona las distintas técnicas de RT que se escogerá en función de la profundidad y localización del tumor. Finalmente, se describe también el esquema de fraccionamiento que se utiliza, siendo generalmente entre 5 y 30 sesiones, con dosis totales que varían según el tamaño y extensión tumoral.

2. The role of radiation therapy in the treatment of non-melanoma skin cancer: (16)

Este artículo analiza estudios previos sobre el tratamiento con RT en el CBC de donde podemos obtener datos comparativos con nuestro estudio. Este artículo destaca los principales casos en los que los pacientes han de ser tratados con RT, especialmente indicada en pacientes inoperables por edad, comorbilidades o localización tumoral (como podría ser la zona T de la cara). También en aquellos que rechazan cirugía o en quienes la cirugía generaría un impacto estético o funcional importante. (16)

Menciona estudios como el de Locke et al. (13) que muestran tasas de control local del 94–95% a 5 años tras RT. Sin embargo, en lesiones avanzadas, se reportan tasas de control local inferiores con una media de 85%.

Por otro lado, pacientes con márgenes quirúrgicos positivos o características histológicas de alto riesgo, como serían los subtipos infiltrantes, la invasión perineural, tumores >2 cm, o recurrencias también se beneficiarían de este tratamiento.

3. The state of the art of radiotherapy of non-melanoma skin cancers: a review of literature (17)

Este artículo se centra en definir el papel de la RT en los casos seleccionados donde se vuelve de primera elección, como en pacientes inoperables, debido a sus propias comorbilidades, o con lesiones en zonas anatómicas delicadas, como son la nariz, los párpados o los labios.

El principal estudio mencionado es el de Caccialanza et al. Donde se reporta un 96,4% de control local a 5 años en tumores perioculares tratados exclusivamente con RT. Por otro lado, describe las diversas técnicas empleadas en función de la profundidad y localización de la lesión como son la RT con fotones/electrones, ortovoltaje, braquiterapia HDR o electrónica. (17)

Además de como tratamiento principal, la RT se utiliza como adyuvancia en los casos de márgenes positivos persistentes, invasión perineural o infiltración profunda (T4) como se ha mencionado tanto en nuestro estudio como en los estudios previos.

En conclusión, las tasas de control local en CBC tratado con RT son altas, entre 90% y 98% lo que depende fundamentalmente de la técnica escogida, del subtipo y criterios de agresividad.

4. Radiation therapy techniques in the treatment of skin cancer: an overview of the current status and outlook (18)

Este artículo nos muestra unas tasas de control local del 87%-100% a los 2-5 años, en pacientes con CBC tratados con diversas técnicas, lo que sugiere una tasa de recidivas del 0% al 13%. Después se centra en la RT superficial con haz de electrones donde se muestra un control local del 90% y 98%, siendo utilizado en tumores más extensos y profundos. Finalmente, en cuanto a la braquiterapia, se utiliza en tumores superficiales y de pequeño tamaño por lo que el control local es superior al 95% en pacientes seleccionados.

Como conclusión, las tasas de recidiva obtenidas en este artículo son inferiores al 13%, lo que comparado con nuestra cohorte (13,5%), es ligeramente inferior. Esta diferencia podría atribuirse a factores como la ausencia de técnicas de alta precisión como braquiterapia o sistemas de imagen, y la presencia de subtipos histológicos agresivos o localizaciones anatómicas complejas. Debido a ello, destaca la importancia de individualizar el tratamiento radioterápico a cada paciente, además del uso de tecnologías adaptadas a las características tumorales.

Comparación con nuestro estudio:

Englobando la reciente literatura escogida, las tasas de control local del carcinoma basocelular (CBC) tratado con radioterapia oscilan entre el 90% y el 96% a cinco años, es decir, tasas de recidiva entre el 4% y el 10%. Por ejemplo, Cagnetta et al. reportaron una tasa de recidiva del 4% (13) en una serie de 1715 lesiones tratadas con radioterapia superficial o electrónica. Locke et al. informaron un 10% (14) de recidiva a cinco años para el CBC, mientras que Schulte et al. (15) observaron tasas del 5% en T1 (menor a 2cm) y 10% en T2 (mayor a 2cm) a los diez años. Chan et al., (16) en una cohorte de 806 casos, reportaron un 4% de recidiva a diez años.

En cuanto a los datos recopilados en la revisión de Benkhaled et al. (2022) (18) se confirma una alta tasa de control local para el CBC tratado con radioterapia, con tasas superiores al 90% en la mayoría de las series. Y finalmente, en la revisión de Pashazadeh et al. (2019) (19) describe tasas de control local en el tratamiento radioterápico del CBC que oscilan entre el 87% y el 100% a 2–5 años, lo que implicaría tasas de recidiva inferiores al 13%.

En nuestro estudio, con una cohorte de 236 pacientes tratados con radioterapia superficial, se observó una tasa de recidiva global del 13,5%. Esta tasa es superior a la descrita en la mayoría de las series escogidas, lo que podría deberse a la inclusión de pacientes con características clínicas de mayor complejidad, una mayor proporción de tumores con subtipos histológicos agresivos (infiltrativos, morfeiformes), prevalencia elevada de localizaciones en zonas anatómicas de alto riesgo como párpados, nariz o región auricular y el uso de radioterapia superficial convencional, y no braquiterapia o guiada por imagen. El seguimiento clínico podrían también haber influido en los resultados, especialmente en nuestro caso, siendo que fue exhaustivo, lo que podría haber condicionado la detección de una mayor tasa de recidivas respecto al resto de estudios.

Estudio / Autor (año)	Tipo de radioterapia	Tasa de recidiva (%)	Observaciones
Chan et al. (2007)	Radioterapia superficial	4	Alta tasa de control a 10 años
Locke et al. (2001)	Radioterapia superficial	10	Resultados estables a 5 años
Cognetta et al. (2012)	Superficial / electrónica	4	Serie de 1715 lesiones; muy buen control
Schulte et al. (2005)	Radioterapia superficial	5	Tasa según estadio (T1/T2)
Benkhaled et al. (2022)	Múltiples (incl. braquiterapia)	<10%	Resultados superiores con técnicas avanzadas
Yosef et al. (2023)	No especificado	4–10%	Control local >90%
Pashazadeh et al. (2019)	Múltiples técnicas	0–13%	Importancia de personalización técnica
Estudio actual (2025)	Radioterapia superficial	13,5	Mayor complejidad clínica; técnica convencional

Se ha decidido realizar un forest plot para mostrar de una forma más visual la comparativa entre los resultados de nuestro estudio en relación a los publicados en los artículos escogidos, facilitando así la interpretación de los datos. Es decir, nos ayuda a identificar si la tasa de recidiva se encuentra dentro, por encima o por debajo del rango habitual y refuerza la necesidad de considerar variables como la técnica utilizada, el perfil tumoral y el entorno clínico al interpretar los resultados oncológicos.

La figura muestra un forest plot con las tasas de recidiva de los diferentes estudios sobre el tratamiento con RT en el CBC, en comparación con los resultados de la nuestra cohorte. Cada línea representa un estudio individual, indicando la tasa de recidiva y su correspondiente intervalo de confianza del 95%. El rombo del centro representa la estimación puntual de cada estudio. La línea vertical discontinua marca la referencia del 10%, que corresponde al límite superior de recidiva en la mayoría de los casos. Los resultados de la literatura son tasas de recidiva de entre el 4% y el 10% a los 5 años, con altas tasas de control local (superiores al 90%), destacando en estudios que emplean técnicas como braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) o radioterapia electrónica (10).

En nuestro estudio, la tasa de recidiva fue del 13,5%, un valor que sobrepasa la media de tasas de recidiva recogidas en los estudios incluidos, pero teniendo en cuenta todos los factores que han podido influenciarlo, se mantiene en el rango esperable. En un estudio no recogido entre los anteriores, realizado con 140 pacientes de alto riesgo se observó una tasa de recidivas a los 5 años del 22% lo que supera a la tasa de

nuestro estudio, aunque hay que tener en cuenta la baja n del mismo (5). En general, escasea la literatura con datos de nuestro medio (España), por lo que, la realización de este estudio cobra aún mayor relevancia en cuanto a la representatividad de nuestra población.

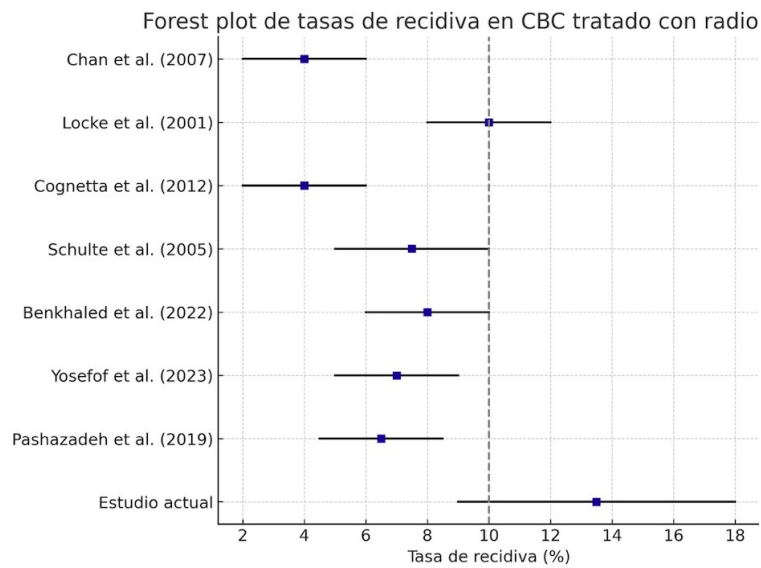


Figura 16: Forest plot comparativo de las tasas de recidivas del CBC tratado con RT en los diferentes estudios escogidos de la literatura y nuestra cohorte.

9. DISCUSIÓN

El CBC es una neoplasia maligna de alta prevalencia, especialmente en pacientes de edad avanzada. En este contexto, la RT superficial recibe especial importancia posicionándose como una adecuada alternativa terapéutica, destacando en casos de contraindicación quirúrgica, localizaciones anatómicas complejas o como tratamiento adyuvante en tumores con factores de riesgo histológico. En este estudio retrospectivo descriptivo-analítico de 236 pacientes tratados en el HUMS con RT superficial, se analizó la evolución clínica, la tasa de recidiva y los factores clínico-histológicos asociados a la misma, con el objetivo de evaluar las asociaciones entre sí.

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo del prototipo de paciente, motivo de radioterapia, frecuencia de los distintos subtipos histológicos, localizaciones y la existencia de invasión perineural, analizando los porcentajes de cada variable.

En cuanto al prototipo de paciente que conforma nuestra cohorte, destaca una media de edad de 80 años, asociada, a su vez, a diversas comorbilidades e inoperabilidad del paciente, siendo ésta una de las indicaciones para la elección de tratamiento con RT superficial.

Por otro lado, se analizó el motivo de radioterapia, donde destaca la radioterapia curativa en un 47.9% de los pacientes seguida de bordes afectos con un 30.8% y finalmente la recidiva clínica con un 20.9%. Este dato presenta relevancia debido a su relación con el comportamiento agresivo de las lesiones, ya que los pacientes tratados por presentar bordes afectos o tras recidiva clínica presentan mayor riesgo de recidiva.

La variable principal del estudio es la tasa global de recidiva, que fue del 13.5%. Tras analizar los resultados obtenidos en diversos artículos, se ha visto que nuestro valor se encuentra algo por encima de nuestra literatura, pero dentro de los márgenes aceptados (6), especialmente en los que, tanto el tipo de RT, como la heterogeneidad del paciente no se encuentran limitados. Por ejemplo, estudios con radioterapia superficial en pacientes seleccionados (tumores bien delimitados y de pequeño tamaño) han mostrado tasas de recidiva tan bajas como 1.6%, mientras que en otros con enfermedad localmente avanzada o recidivante se presentan tasas de hasta 18.6%. En comparación, nuestros resultados reflejan una tasa algo superior al margen general (4-10%), sin embargo, es necesario tener en cuenta la inclusión de diferentes subtipos histológicos, localizaciones anatómicas y motivos terapéuticos, en estos casos hasta el 16%-18% es aceptable (4).

Además de determinar la tasa de recidivas global de los pacientes de nuestro estudio, el análisis de la relación entre las distintas variables y la recidiva, formaba parte del objetivo principal. En primer lugar, en cuanto a los subtipos histológicos, fue el infiltrativo el que presentó la mayor tasa de recidiva con un 17.24%, seguido del superficial (13,3%) y el nodular (10,9%). Este hallazgo concuerda con el comportamiento biológico más agresivo de los CBC infiltrativos descrito en la literatura, aunque estas

diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$), pero sí se observa una tendencia clínica relevante.

En cuanto a la localización anatómica, las EESS (25%) fueron las que mayor tasa de recidiva presentaron, seguidas de las EEII con un 20%, sin embargo, el bajo número de casos para estas localizaciones nos hace dudar de su potencia estadística. En cuanto a la zona facial de alto riesgo, presenta una recidiva del 13,85%, donde sí que tenemos una muestra más representativa respecto a la n total.

Asimismo, se observó una mayor tasa de recidiva en presencia de invasión perineural (20% frente a 13,1%), que, al realizar el modelo de regresión logística, presenta una tendencia ascendente a favor de los pacientes con invasión, sin embargo, no se consiguieron diferencias estadísticamente significativas, lo que podría clarificarse con la realización de nuevos estudios con mayor número de eventos en esta variable.

En una segunda parte del estudio se decidió comparar los resultados obtenidos con los ofrecidos por la literatura más adecuada. La revisiones escogidas refuerzan la idea de que los resultados del tratamiento con RT dependen principalmente de la tecnología empleada y de la selección adecuada del paciente, mostrándose tasas de control local superiores al 90% en pacientes tratados con técnicas especializadas de RT, como la braquiterapia. En nuestra muestra, el uso exclusivo de RT superficial convencional puede haber condicionado la mayor tasa de recidivas, además de la inclusión de pacientes con subtipos agresivos, comorbilidades o localizaciones complejas.

Para realizar la comparativa de estos resultados de una forma más visual, se creó un forest plot donde se puede observar que la tasa de recidiva de nuestra cohorte (13,5%) se encuentra por encima del rango obtenido en la literatura escogida, pero dentro de lo esperable en una muestra clínica con alto riesgo y sin técnicas especializadas, donde el rango va hasta 16-18% (4).

Para finalizar, resulta importante determinar las fortalezas y limitaciones de este estudio. La realización de este estudio ha presentado diversos desafíos que se han intentado solucionar para obtener los resultados más representativos posibles con nuestra muestra.

En primer lugar, cabe destacar entre fortalezas del estudio, una cohorte bien definida con confirmación histológica, el seguimiento prolongado de los pacientes (que se ha intentado mantener hasta la actualidad), un análisis estadístico completo con una primera parte descriptiva y una segunda analítica y la comparación de los resultados obtenidos con los ofrecidos por la literatura.

Por otro lado, en cuanto a las limitaciones que muestra nuestro estudio, destaca la naturaleza retrospectiva del mismo, la baja frecuencia de recidivas (limitando el poder estadístico), la posible infraestimación de las recidivas en pacientes fallecidos y el reducido tamaño de algunos grupos, como el de la invasión perineural y algunas de las localizaciones.

En conjunto, los resultados sugieren que la radioterapia superficial es una opción válida y eficaz para el tratamiento del CBC en pacientes seleccionados. Asimismo, ciertos factores como el subtipo histológico infiltrativo, la localización en áreas de riesgo y la presencia de invasión perineural podrían influir en el riesgo de recidiva. Es de destacar la importancia de realizar más estudios a nivel nacional (debido a su actual escasez) para poder obtener resultados representativos y desarrollar así esquemas más efectivos e implementarlos en nuestros pacientes con el objetivo de mejorar los resultados.

10. CONCLUSIÓN

Tras la realización del estudio se ha podido confirmar la utilidad de la radioterapia superficial como alternativa terapéutica eficaz en el tratamiento del CBC, especialmente en pacientes de edad avanzada, con comorbilidades o en localizaciones anatómicas de difícil abordaje quirúrgico. La tasa global de recidiva obtenida en nuestro estudio fue del 13,5%, valores que, si bien se sitúan por encima de los reportados en estudios con técnicas más avanzadas, son clínicamente aceptables dada la complejidad de la cohorte y la duración del seguimiento.

El análisis por subgrupos mostró una mayor proporción de recidivas en pacientes con subtipo infiltrativo, localización preauricular, y en presencia de invasión perineural, no obstante, los resultados no fueron estadísticamente significativos. Por otro lado, el modelo de regresión logística binaria mostró una tendencia de posible aumento de recidivas en pacientes con invasión perineural, pero también sin diferencias significativas. Se recomienda investigar estas tendencias en futuros estudios.

En resumen, los resultados del estudio confirman el valor de la RT superficial como alternativa a la cirugía en pacientes seleccionados. Del mismo modo, demuestra que la elección de una técnica radioterápica avanzada y la selección de pacientes de bajo riesgo presenta gran importancia a la hora de obtener una menor tasa de recidivas. Debido a las limitaciones de nuestro estudio y a la escasa bibliografía fundamentada en nuestro medio, sería recomendable la realización de futuros estudios prospectivos, lo que podría ayudar a mejorar aún más los resultados en este grupo de pacientes.

11. APORTACION PERSONAL:

La realización de este TFG me ha ayudado a experimentar de primera mano lo que conlleva participar en la organización y planificación de un ensayo clínico, además de las horas de trabajo que hay detrás de la obtención de los datos. En un inicio, pensé que la descripción del paciente tipo y porcentajes de las variables no requeriría de un gran esfuerzo, por lo que planteé a mi tutor un análisis comparativo con los resultados en pacientes tratados con cirugía. Mi propuesta era analizar las diferencias de comportamiento y la tasas de recidivas entre ambos grupos, sin embargo, mi tutor (con toda la razón) me transmitió que lo que planteaba era demasiado ambicioso y que podría requerir años de trabajo.

Como nunca había tenido la oportunidad de participar en el proceso de realización de este tipo de estudios, mi percepción no se podía encontrar más lejos de la realidad. Para empezar, el mero hecho de recoger los datos de cada paciente, entrando en su historia clínica y seleccionando los datos necesarios para completar el excel, fue la parte que más tiempo consumió. Del mismo modo, en nuestro caso, la realización de la estadística también nos tomó su tiempo, ya que teníamos muchas variables que analizar y gráficos que preparar.

En resumen, me alegro de haber optado por la realización de un ensayo clínico para mi TFG, ya que siento que me ha ayudado a obtener una base, tanto a la hora de trabajar con otros profesionales, como a comprender todo lo que ello entraña y poder trabajar de una forma más eficiente. Personalmente, me interesa el campo de investigación y, en un futuro, tanto durante la residencia como durante la vida de adjunta, pretendo formar parte de múltiples estudios, por lo que agradezco haber tenido esta breve toma de contacto que ha servido para hacerme sentir más segura y profesional en este ámbito.

12. BIBLIOGRAFÍA:

1. Basset-Seguín N, Herms F. Update in the Management of Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jun 3;100(11):adv00140. doi: 10.2340/00015555-3495. PMID: 32346750; PMCID: PMC9189749.
2. Zaorsky NG, Lee CT, Zhang E, Keith SW, Galloway TJ. Hypofractionated radiation therapy for basal and squamous cell skin cancer: A meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2017 Oct;125(1):13-20. doi: 10.1016/j.radonc.2017.08.011. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28843727; PMCID: PMC7534946.
3. Ruiz-Salas, V., Alegre, M., López-Ferrer, A., & Garcés, J. R. (2014). Vismodegib: revisión. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 105(8), 744–751. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.09.012>
4. Ramos CE, Sadick N. *Superficial Radiotherapy Long-Term Follow-Up of Highly Selected Basal and Squamous Cell Carcinomas*. *Dermatol J* [Internet]. 2020 [citado 2025 May 12].
5. Cleveland Clinic. *Definitive Radiation Therapy Effective for Treating Locally Advanced Basal Cell Carcinoma*[Internet]. Consult QD; 2023 [citado 2025 May 12].
6. Yu JB, Blitzblau RC, Patel SC, et al. *Recurrence rates in basal cell carcinoma treated with radiation therapy by histologic subtype*. *Cancer*. 2005;104(12):2513–2521.
7. Association for the Advancement of Wound Care. AUC Clinical Guidelines for the Use of Image-Guided Superficial Radiation Therapy for Basal Cell Carcinoma. DART; 2024. Disponible en: <https://dermassociationrt.org/wp-content/uploads/2024/08/AUC-BCC-Clinical-Guidelines-8-1-24.pdf>
8. Stratigos AJ, Garbe C, Del Marmol V, Lebbe C, Malvehy J, del Rio M, et al. European interdisciplinary guideline on invasive basal cell carcinoma – Update 2023. *Eur J Cancer*. 2023;187:1–25. doi:10.1016/j.ejca.2023.112231
9. Cognetta AB, Howard BM, Green WH, Gass J, Tice A, Creed R. Superficial radiation therapy for nonmelanoma skin cancer: a review of clinical outcomes and modern techniques. *J Am Acad Dermatol*. 2023. doi:10.1016/j.jaad.2023.12.013
10. Yu L, Cappel MA, Ricci JA. Image Guidance is Associated with Improved Freedom From Recurrence in Superficial Radiation Therapy for Nonmelanoma Skin Cancer. *Adv Radiat Oncol*. 2024;9:100276. doi:10.1016/j.adro.2024.100276
11. American Cancer Society. Radiation therapy for basal and squamous cell skin cancers. 2023. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/basal-and-squamous-cell-skin-cancer/treating/radiation-therapy.html>

12. Coggnetta AB, Howard BM, Heaton HP, Stoddard FR, Hong HG, Griem SF. Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1235–1241.
13. Locke J, Karimpour S, Young G, Lockett MA, Perez CA. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(3):748–755.
14. Schulte KW, Lippold A, Auras C, et al. Soft X-ray therapy of basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(6):571–576.
15. Chan S, Dhadda AS, Swindell R, Habib A, Warde P. Radiotherapy for basal cell carcinoma: report of a series of 187 cases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007;19(5):351–356.
16. Yosef E, Kurman N, Yaniv D. The Role of Radiation Therapy in the Treatment of Non-Melanoma Skin Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2408. [doi:10.3390/cancers15092408](https://doi.org/10.3390/cancers15092408)
17. Benkhaled S, Van Gestel D, Gomes da Silveira Cauduro C, Palumbo S, del Marmol V, Desmet A. The state of the art of radiotherapy for non-melanoma skin cancer: A review of the literature. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:913269. [doi:10.3389/fmed.2022.913269](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.913269)
18. Pashazadeh A, Boese A, Friebe M. Radiation therapy techniques in the treatment of skin cancer: an overview of the current status and outlook. *J Dermatolog Treat*. 2019. [doi:10.1080/09546634.2019.1573310](https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1573310)
19. Mierzwa ML. Radiotherapy for Skin Cancers of the Face, Head, and Neck. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019 Feb;27(1):131-138. doi: 10.1016/j.fsc.2018.08.005. PMID: 30420066.

13. ANEXOS



Dictamen Favorable

C.I. P125/045

26 de febrero de 2025

CEIC Aragón (CEICA)

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIm Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 26/02/2025, Acta N° 04/2025 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Radioterapia superficial en el carcinoma basocelular.

Estudiante: Oihana Uribarrena Alzola

Tutores: Ignacio Hernández Aragües, Yolanda Gilaberte Calzada

Versión protocolo: Versión 2. 23/2/25.

Se acepta la exención del consentimiento para la recogida de datos retrospectivos siempre que se cedan a la alumna seudonimizados

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos necesarios para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del trabajo.

4º. El presente dictamen favorable sólo tendrá **validez hasta la fecha declarada de final del estudio (mayo de 2025)**, la modificación de esta fecha o cualquier otra modificación sustancial de las condiciones y/o metodología respecto de la versión arriba referenciada del protocolo o del documento de información debe presentarse de nuevo a evaluación por el comité.

Lo que firmo en Zaragoza, a fecha de firma electrónica

**GONZALEZ
HINJOS MARIA -
DNI 03857456B**

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2025.02.28
10:38:28 +01'00'

María González Hinjos