

7 11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION



CIUDAD DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSTGRADO
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
DERMATOLOGIA

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y TOLERABILIDAD DEL
TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BASOCELULAR CON
IMIQUIMOD CREMA AL 5%.

TRABAJO DE INVESTIGACION
ENSAYO CLINICO

PRESENTADO POR: DRA. CLAUDIA CELESTINA CALDERON ROCHER
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.

DIRECTORA DE TESIS: DRA. ROSA MARIA GUTIERREZ VIDRIO

MEXICO

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Evaluación de la eficacia y tolerabilidad del tratamiento del
Carcinoma Basocelular con Imiquimod crema al 5%.**

Dra. Claudia Celestina Calderón Rocher

Vo. Bo.

**Dra. Obdulia Rodríguez R.
Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**

**SECRETARIA DE EDUCACION
DIRECCION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

Vo. Bo.

**Dr. Roberto Sánchez Ramírez
Director de Enseñanza e Investigación**

ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
**DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

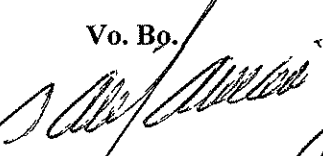
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Vo. Bo.



Dra. Rosa María Gutiérrez Vidrio
Jefe del Servicio de Dermatooncología

Vo. Bo.



Dr. Virgilio Santamaría González
Jefe de Investigación

Vo. Bo.



Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

Porque ha proveído en mi y en mi familia en todo momento.

A mis padres.

Rosario y Mario, por su fe, amor y apoyo incondicionales

A Carolina y Alejandra.

Que con cariño y paciencia han tolerado esta parte del proceso

A Alejandro.

Que con sus logros me ha motivado a alcanzar los míos

A mis hermanos:

Lorena, Lucas, Esteban y Emanuel por su cariño y presencia

A Diana.

Por compartir mis penas y alegrías en una sólida amistad, y por alentarme siempre a ser mejor



A la Dra. Obdulía Rodríguez.

Por transmitirnos los conocimientos de una Dermatología Mexicana
legendaria llena de misticismo, y por darnos la oportunidad de ser
orgullosamente egresados del Centro Pascua.

A la Dra. Lourdes Alonzo.

Por su amistad y su enseñanzas

A la Dra. R. M. Gutiérrez.

Por su dirección en la realización de este trabajo

A mis pacientes que con su nobleza y deseos de curarse, me han
enseñado más de lo que imaginaron

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

COLABORACIONES

Iconografía: Dra. Rosa Ma. Gutiérrez, Dr. Armando Medina B., Dr. Alberto Ramos G., Dr. Daniel Alcalá P., Dra. Araceli Hernández.

Estadística e informática: Ing. José Luis Angeles Alcántara, Luis González González

Laboratorio de Histopatología: Dra. Josefa Novales SC. Dra. Gisela Navarrete F., Dra. Araceli Hernández, Dra. Elizabeth Rodríguez P., histotecnólogos: Carolina Naranjo Hdz., Alberto Castillo Naranjo y Guadalupe Yescas.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

TEMA	paginas
Introducción	3
El carcinoma basocelular	
Histogénesis	5
Patogénesis	6
Aspecto clínico	9
Histopatología	19
Clasificación de los tipos de piel	24
Tratamiento	26
Interferón e imiquimod para el cáncer de piel	29
Farmacología del imiquimod	31
Toxicidad dérmica.....	31
Toxicidad sistémica	32
Teratogenicidad y mutagenicidad	32
Farmacología clínica	32
Protocolo de estudio	
Justificación	33
Hipótesis	33
Material y métodos	
Objetivos	34
Selección de pacientes	35
Criterios de inclusión	36
Criterios de exclusión	36
Criterios de eliminación	36
Asignación de pacientes a grupo	37
Forma de uso del medicamento	37
Evaluación clínica	38
Medicación proscrita	38
Consideraciones éticas	39

Terapia de rescate	39
Distribución y administración del medicamento	39
Almacenamiento	39
Variables	40
Resultados	42
Discusión	53
Conclusiones	55
Iconografía	56
Anexos	
1 - Consentimiento informado	73
2 - Hoja de Recolección de datos	74
3 -Cédula de evaluación clínica	75
4 -Cédula de evaluación clínica	76
Bibliografía	77

INTRODUCCION

El carcinoma basocelular

El carcinoma basocelular (CBC) es el cáncer más común que ocurre en el humano. Sus células muestran una morfología similar a las del estrato basal de la epidermis, en términos generales se caracteriza por ser localmente invasivo y raramente dar metástasis.

El CBC es el cáncer de piel más frecuente en la población blanca, en Estados Unidos se reportan 900,000 casos por año. La incidencia anual es de 146 por 100,000 habitantes en ese país, pero estas cifras varían en todo el mundo, reportándose en Australia una incidencia anual de 726 por 100,000 habitantes ¹

En México, el cáncer de piel ocupa el primer lugar por topografía en hombres, con un total de 5,578 casos, correspondiendo al 18%, y en mujeres el tercer lugar con un total de 6,330 casos, que correspondieron al 11.1% ²

En las estadísticas del servicio de Dermatooncología del Centro Dermatológico Pascua, México, D.F. se atienden aproximadamente 50,656 pacientes por año, de los cuales el 0.79% resultaron tener tumores malignos, de éstos el CBC es el tumor maligno más frecuentemente observado, ocupando el 72.4%. La topografía de mayor frecuencia es la cara con un 82.3% y de ésta la nariz es la que resulta ser más afectada ³

La incidencia del CBC se incrementa con la edad, aunque actualmente se están reportando un número creciente de casos en pacientes jóvenes. La

literatura mundial menciona una mayor incidencia en hombres, aunque en años recientes se ha incrementado la incidencia en mujeres

El principal factor de riesgo para la aparición del CBC es la exposición a los rayos solares, por lo que usualmente los sitios de presentación son cabeza y cuello, aunque hasta un 20% ocurre en zonas no fotoexpuestas ⁴

HISTOGENESIS:

Se han propuesto muchas teorías en cuanto a la célula que da origen al CBC. En éstas han sido implicadas las células basales de la epidermis, las células del infundíbulo folicular y de la vaina radicular externa, las células germinales primordiales epiteliales, las células de la unidad pilosebácea y células de otras estructuras apendiculares. Esta divergencia de opiniones puede ser explicada por los subtipos histológicos de CBC estudiados, o por el área de tumor muestreado. Desde el punto de vista histológico los CBC parecen originarse de la epidermis y el folículo piloso. Esta relación se ha confirmado bioquímicamente en base al patrón de queratina que presenta el tumor y que es similar al que se observa en la vaina radicular externa, específicamente por debajo del istmo folicular.¹

La variedad histológica que presenta el CBC parece indicar que el origen celular estaría en una célula inmadura pluripotencial de la epidermis, capaz de madurar hacia cualquiera de las estructuras epiteliales. Como sucede con otras células inmaduras, su comportamiento biológico estaría influenciado por la estrecha interacción con el estroma que rodea las células epiteliales. Esta simbiosis se postula como la causa por la cual es tan importante reseca el estroma tumoral si se quiere erradicar el tumor en su totalidad.

Su dependencia del estroma explica la escasa capacidad para metastatizar y para desarrollarse en las palmas y plantas, ambas características distintivas de este tumor, explicando además, los cambios escamoides vistos en algunos CBC y también el por qué el carcinoma basocelular metatípico, histológicamente y biológicamente, demuestra cambios de carcinoma epidermoide.⁵

Su distribución, con raras excepciones, es la de los folículos pilosebáceos, no coincidiendo exactamente con las zonas de mayor exposición solar, es por ello que en su distribución hay que considerar factores locales.^{6 7}

PATOGENESIS:

El factor más importante involucrado en la patogénesis del cáncer de piel es la radiación ultravioleta. El comportamiento biológico distintivo del CBC, caracterizado por invasión local y la rara propagación de metástasis, podría estar relacionado con las alteraciones en la expresión de ciertos componentes de la membrana basal incluyendo el antígeno del penfigoide buloso, epiligrina e integrinas. Los defectos resultantes en la lámina lúcida y en el complejo de hemidesmosomas y fibrillas de anclaje pueden facilitar la invasión del tumor.

En años recientes se han descrito los mecanismos por medio de los cuales la piel puede desarrollar un CBC tras la exposición a la radiación ultravioleta (UV). El desarrollo de una respuesta inmune en la piel requiere tanto de la respuesta mediada por células como de señales solubles entre las células presentadoras de antígenos y los linfocitos T antígeno-específicos. La inmunosupresión inducida por las radiaciones UV conlleva a la ruptura de estas señales. La radiación UV desencadena una serie de eventos que conllevan a la disfunción de la célula presentadora de antígenos y la producción de citocinas que establecen el balance de la respuesta inmune de la vía supresora a la colaboradora. El factor desencadenante de estos efectos moleculares es aún desconocido, pero se ha sugerido que un daño primario al DNA de los queratinocitos y células presentadoras de antígenos, pueden ser suficientes para inducir algunos de los efectos inmunosupresores de la radiación UV. El ácido araquidónico y varias prostaglandinas inducidas en la piel expuesta a la radiación UV tienen efectos inmunomoduladores potenciales, pero la importancia de esta observación aún no ha sido determinada.

La inmunosupresión ocasionada por la radiación UV interfiere con la presentación de antígenos y son las células de Langerhans las principalmente afectadas, ocasionando su depleción y alterando su morfología dendrítica característica y por otro lado un incremento a la afluencia de mononucleares-

macrófagos Asimismo existe una disminución de la expresión de moléculas de clase II y moléculas de adhesión ¹⁷

Se han identificado varios mediadores solubles como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), ácido urocánico (UA), e interleucina 10 (IL-10), que se encuentran en la piel radiada con UV

El TNF-a tiene efectos negativos en las células de Langerhans incluyendo su depleción de la epidermis y la alteración de su morfología. Una señal importante para la liberación de TNF-a es el ácido urocánico

Varios tipos de células son capaces de producir IL-10, una citocina con propiedades antiinflamatorias, que inhiben la presentación de antígenos de tumor por las células presentadoras de antígenos epidérmicas Aunque la radiación UV es un potente estímulo para la producción de IL-10 por los queratinocitos, las células que la producen principalmente son los macrófagos que infiltran la piel

Las reacciones inmunes dependen de la interrelación de dos subgrupos de linfocitos T colaboradores, con patrones distintos de producción de citocinas y funciones efectoras. Los linfocitos T colaboradores tipo 1 (Th1) y los de tipo 2 (Th2). Los Th1 secretan interleucina (IL-2) e interferón gamma (IFN-gamma), y apoyan a una variedad de reacciones mediadas por células También responden a IL-12 elaborada por macrófagos y células dendríticas. En contraste, los Th2 producen IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 y estimulan el crecimiento y función de los linfocitos B, mastocitos y eosinófilos, de tal forma estos dos tipos celulares se regulan potencialmente el uno al otro mediante la producción de citocinas, ya que IL-12 e INF-gamma son inhibitorios para las células Th2, mientras que la IL-10 producida por los Th2 tiene efectos negativos sobre Th1

La inmunosupresión inducida por la radiación UV puede resultar en un predominio de células Th2 sobre las Th1 con la consecuente transformación de

vías colaboradoras a supresoras, este cambio produce modificaciones en la producción de antígenos, por lo que hay subregulación de los isotipos promovidos por Th1, IgG2a e IgG2b (Figura 1)

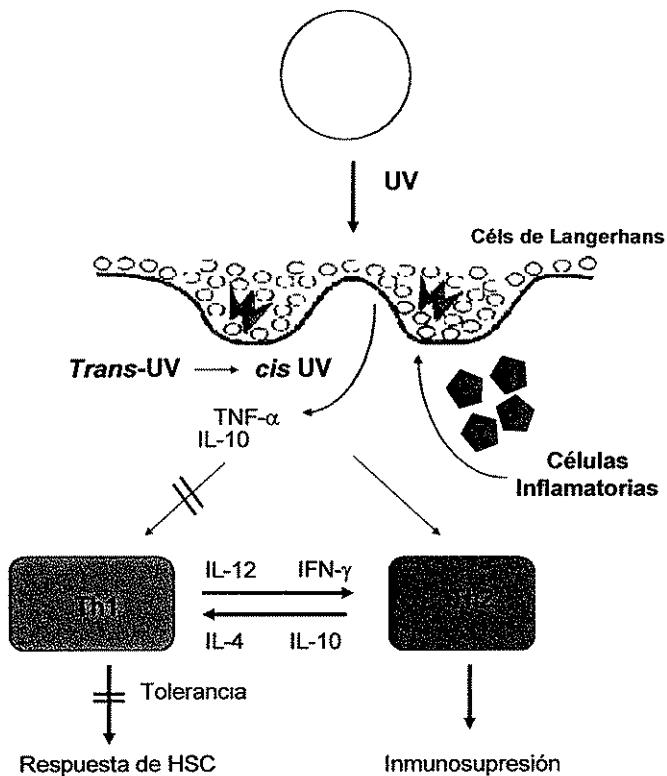


Figura 1 La radiación UV favorece el predominio de mecanismos inmunológicos supresores sobre los colaboradores, alterando la función de presentación de antígenos de las células de Langerhans permitiendo el flujo de células inflamatorias. Además, ocurre isomenzación del ácido urocánico (UA) y producción de TNF-alfa e IL-10 por los queratinocitos. Este evento promueve el desarrollo de células Th2 e inhibición de células Th1, resultando en la supresión de la respuesta de hipersensibilidad por contacto (HSC). Las células Th1 y Th2 están reguladas por citocinas. La IL-12 y el IFN-gamma producidos por las células Th1 y otras células inflamatorias favorecen la respuesta tipo Th1 e inhiben a las células Th2, mientras que IL-4 e IL-10 producidas por las células Th2 y queratinocitos favorecen la respuesta tipo Th2 y tienen efectos negativos en las células Th1.

Mutaciones del gen supresor P-53 es la anomalía genética descrita con más frecuencia. En el caso del síndrome de los basocelulares nevoideos se ha encontrado también un gen supresor de tumor localizado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q22) por demostración de pérdida de alelos en este sitio, en CBC esporádicos y en tumores asociados al síndrome de los nevos basocelulares ⁶

El papel de la exposición solar en el desarrollo de un CBC se encuentra descrito en la literatura, existen publicaciones acerca de grandes series de pacientes con este tipo de tumores estudiados en Europa, en donde los resultados informan sobre un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de CBC, del doble en el caso de baja exposición (8 000 a 10 000 horas durante la vida), y con un aplanamiento e incluso un ligero decremento con exposiciones mayores (100 000 horas acumuladas o más). ⁴

ASPECTO CLINICO:

El CBC puede manifestarse bajo aspectos muy diferentes, constituyendo diversas formas clínicas, generalmente típicas, que permiten la identificación del tumor. En general se observan cuatro tipos fundamentales de lesiones: exofíticas, planas, ulceradas y pigmentadas.

Exofíticas:

- ◆ Tumoral
- ◆ Vegetante
- ◆ Seudoquistico

Planas:

- ◆ Superficial
- ◆ Plano-cicatrizal
- ◆ Morfeiforme

Ulcerados:

- ◆ Ulceroso o terebrante (Ulcus rodens)
- ◆ Tumoral ulcerado

Pigmentados

Predominan en zonas fotoexpuestas, con folículos pilosebáceos, sobre todo en cara (94%) y de ésta a la región centrofacial (82%), un 5% está presente en tronco, con menor frecuencia aparece en cuello, extremidades y genitales

La morfología de las lesiones es variable, sin embargo la mayoría de ellas se encuentran bien limitadas, con un borde característico elevado de la superficie de la piel, de aspecto perlado o acordonado. Su crecimiento es lento, en promedio se refiere que crecen 5 mm por año

EXOFITICAS

La forma **tumoral** o nodular, aparece como una lesión hemisférica, eritematosa o violácea, a veces de aspecto lobulado y con telangiectasias la mayoría de las veces. Alcanzan 1 a 2 cm de diámetro en dos a tres años de evolución. Constituye una variedad clínica frecuente y raramente destructiva. A su vez, la forma tumoral puede pigmentarse o ulcerarse, y rara vez puede adoptar un aspecto **vegetante**.

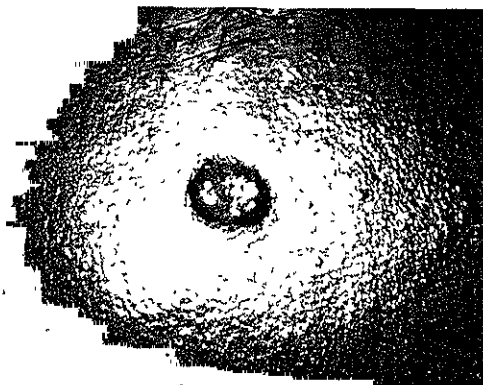


Foto 1 - Carcinoma basocelular tumoral

La forma **seudoquistica** también se observa hemisférica, con telangiectasias, de color rosa amarillento, pero con la particularidad de tener un aspecto translúcido. Su consistencia es menos firme que la del tumoral. Su aspecto translúcido se debe a degeneración o necrosis de las células tumorales, que dan origen a espacios vacíos o llenos de un material amorfo, en el interior de la masa neoplásica.



Foto 2.- Carcinoma basocelular pseudoquistico
(Cortesía Dr Armando Medina B)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANAS

La forma **superficial** está constituida por placas eritematosas o eritematoescamosas superficiales, con escasa infiltración, a veces limitadas por un fino borde brillante, su aspecto puede simular la enfermedad de Paget del pezón (CBC pagetoide) o parecerse a una placa de psoriasis o de lupus eritematoso. Esta forma superficial puede ser múltiple y en esos casos predomina en el tórax.



Foto 3 - Carcinoma basocelular superficial

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La variedad **plano-cicatrizal o escleroatrófico**: Son placas de aspecto cicatrizal, esclerosas y atróficas, generalmente limitadas por el borde brillante, característico del CBC. A diferencia de la forma superficial, son lesiones infiltrantes que pueden invadir el cartilago y el hueso y tienden a la recidiva. Algunas de estas lesiones pueden presentar ulceraciones superficiales, constituyendo una variedad denominada **ulcero-cicatrizal**.



Foto 4 - Carcinoma basocelular plano-cicatrizal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La variedad **morfeiforme**: en este tipo las lesiones son planas, esclerosas de color blanco amarillento, engastadas en la piel y no presentan el borde brillante típico del CBC, deben su nombre a su semejanza con placas de morfea (esclerodermia localizada) Esta variedad clínica es muy rara (menos del 1%), se localiza exclusivamente en la cara, se observa una placa constituida por esclerosis y atrofia, carece del borde característico y de pigmentación, tiene abundantes telangiectasias y es de los más agresivos ya que invade a gran profundidad



Foto 5 - Carcinoma basocelular morfeiforme.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ULCERADAS

La forma **terebrante**, también llamada **Ulcus rodens**, está caracterizada por lesiones ulceradas desde su inicio con diversos grados de infiltración y destrucción de los tejidos vecinos. Se observa una úlcera de forma caprichosa, bien limitada de aspecto hemorrágico y crecimiento rápido, que suele afectar cartílago y hueso.



Foto 6 - Forma terebrante o Ulcus rodens

(Cortesía Dra. Rosa María Gutiérrez)

La forma **nódulo-ulcero**sa (CBC tumoral ulcerado): se inicia con una lesión de aspecto nodular que se deprime y ulcera en la parte central conforme aumenta de tamaño. Los bordes de las lesiones son elevados, duros, acordonados, de superficie brillante y con telangiectasias.



Foto 7.- Carcinoma basocelular tumoral ulcerado

(Cortesía Dr. Daniel Alcalá Pérez)

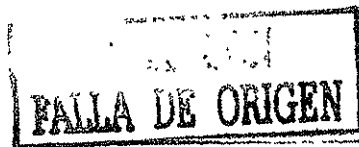
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CBC **pigmentado** en algunas lesiones puede aumentar la producción de pigmento. Cuando la pigmentación es suficiente para constituir una característica importante del tumor, se da lugar a un tipo clínico conocido como CBC pigmentado, según algunos autores esto sucede del 6 al 10% de los casos.

En nuestro medio las formas pigmentadas son muy frecuentes y constituyen alrededor del 25% de nuestros casos ¹⁰



Foto 8 - Carcinoma basocelular pigmentado



Los CBC pueden ser tumorales, planos o ulcerados, y tener como característica adicional la pigmentación; esta pigmentación puede ser parcial o total, pero sin rebasar los bordes del tumor, lo cual sucede frecuentemente en el melanoma y constituye un signo clínico muy importante en el diagnóstico diferencial de estos dos tumores ^{9,10}



Foto 9.- Carcinoma basocelular ulcerado y pigmentado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HISTOPATOLOGIA

Se observan células de aspecto basaloide, con núcleos grandes y dispuestas en empalizada, formando cordones que se extienden hacia la dermis. Con tinción de rutina (Hematoxilina y Eosina) se tiñen intensamente de violeta, observándose escasas mitosis y anaplasia ocasional. Estas células se encuentran inmersas en un estroma constituido por abundantes fibroblastos y mucina, que en ocasiones puede presentar retracción ¹⁰

Según Lever ¹¹ los epitelomas basocelulares pueden dividirse en dos grupos: indiferenciados y diferenciados. Estos últimos exhiben cierto grado de diferenciación hacia los anexos cutáneos, es decir, elementos del folículo piloso o glandulares sebáceos, apocrinos o ecrinos. Los epitelomas de células basales indiferenciados se denominan sólidos y se dividen en circunscritos y difusos. Los diferenciados se llaman queratósicos, con diferenciación sebácea o adenoides y en forma menos común se presentan los adamantoides, granular, de células claras y con diferenciación hacia la matriz. En muchas de estas lesiones se comprueba diferenciación hacia más de un anexo cutáneo ¹¹

Cabe mencionar en forma especial al epiteloma basoscamoso (metatípico), el cual representa una transición entre el epiteloma de células basales y el carcinoma de células escamosas. Se afirma que se trata de un espectro continuo, con el epiteloma en un extremo y el carcinoma en el otro.

Se estima que la incidencia de lesiones metatípicas entre los epitelomas basocelulares es del 3 al 12%. Cabe suponer que en realidad el tipo mixto es un epiteloma basocelular queratósico, y que el intermedio representa a un epiteloma basocelular con diferenciación en dos clases de células.

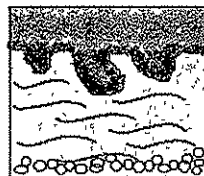
Las características histológicas descritas anteriormente se han agrupado en una clasificación de acuerdo al patrón de crecimiento y que se presenta a continuación en la tabla no 1 ^{5,6,10}

Tabla no. 1.- Clasificación histológica de los CBC

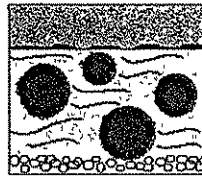
CLASIFICACION DEL CARCINOMA DE CELULAS BASALES DE ACUERDO AL PATRON DE CRECIMIENTO.	
Circunscritos	<ul style="list-style-type: none">• Cornificante (queratósico)
Sólido	<ul style="list-style-type: none">• Folicular• Fibroepitelioma
• No diferenciado	
Con diferenciación/metaplasia	Difusos
Basoescamoso (metatípico)	Superficial
Adamantinoide	Morfeico
Granular	Infiltrante
Sebáceo	Micronodular
• Adenoide	Epitelioma ecrico
• Quístico	Epitelioma apocrino

(Fuente: Fredman R.J, et al. Cancer of the skin 1991)

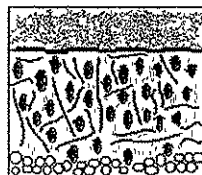
Otra forma de clasificación se basa en el modelo de crecimiento tumoral, debido a que algunas de las formas anteriores (pigmentada, adenoide, escamosa, etc.) carecen de trascendencia clínica. En esta clasificación se encuentran sólo tres grandes grupos. Nodular expansivo, superficial e infiltrante⁶(figura 2):



A.-Superficial



B.-Nodular expansivo



C.-Infiltrante

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 2 - Modelos de crecimiento del CBC

- **Nodular expansivo** Caracterizado por masas redondeadas de células basaloides con la típica empalizada en la periferia de los cordones, bien delimitado, el estroma es poco abundante y se observa la presencia de las llamadas “lagunas peritumorales”, así como la presencia de material mucinoso eventualmente⁶

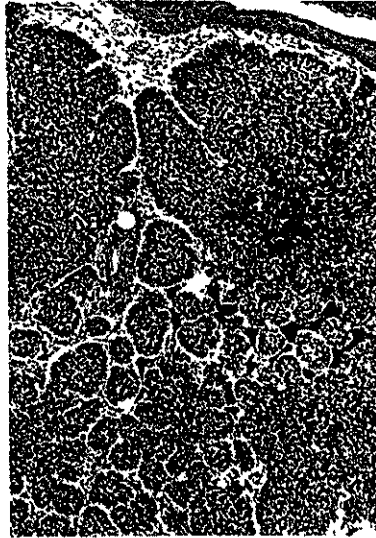


Foto 10_a - Imagen histológica del CBC con patrón de crecimiento nodular.
Obsérvese la presencia de pigmento. (Cortesía Dra Rosa María Gutiérrez)



Foto 10_b - Imagen a mayor aumento del CBC con patrón de crecimiento nodular

- **Superficial** Con nidos celulares más o menos grandes, generalmente múltiples que parecen "colgar" de la epidermis hacia la dermis papilar, dando un aspecto de carácter multicéntrico. Los focos epiteliales son relativamente pequeños y exhiben la empalizada periférica. Se observan escasos nidos tumorales desprendidos de la epidermis suprayacente⁶

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

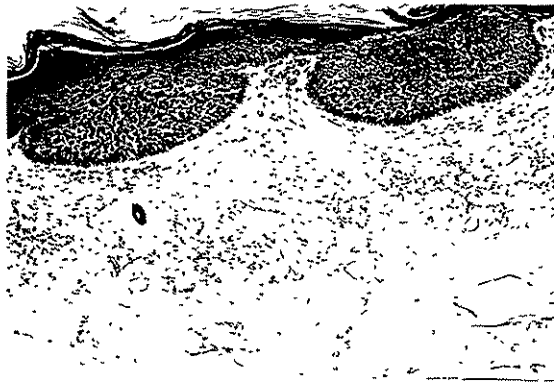


Foto 11 - Imagen histológica del CBC con patrón de crecimiento superficial
(Du Vivier Atlas de Dermatología)

- **Infiltrante** Se caracteriza por la presencia de pequeños nidos de células basaloides, más o menos espiculados, que se entremezclan con las fibras de colágeno y ausencia de empalizada periférica. Cuando el estroma presenta fibrosis se habla de una forma infiltrante morfeiforme. Si la reacción fibrosa es menor se denomina infiltrativo no morfeiforme. En el caso de que la forma de esos nidos sea redondeada se denominan micronodulares. Existen formas intermedias o mixtas, que exhiben características de una y otra formas ⁶

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

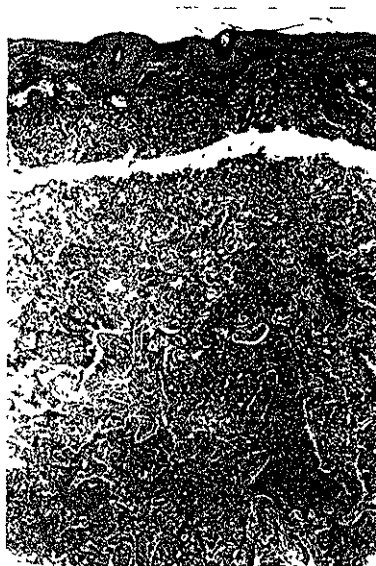


Foto 12.- Imagen histológica del carcinoma basocelular con patrón de crecimiento infiltrante (Cortesía Dr. Alberto Ramos Garibay)

CLASIFICACION DE LOS TIPOS DE PIEL

Debido a que el principal factor etiológico en el CBC es la exposición a la radiación ultravioleta, resulta importante determinar en cada paciente el grado de daño que se ha generado en la piel por la exposición a este tipo de radiaciones. De hecho, la clasificación del fototipo cutáneo viene a ser fundamental en la historia clínica dermatológica

Existen varias clasificaciones para los tipos de piel, entre ellas se describen tres, las de Fitzpatrick, Rubin y Glogau, en las cuales se contemplan las características que toma la piel tras la exposición a la radiación ultravioleta y el fotoenvejecimiento y que se presentan a continuación ¹²

**Tabla no. 2.- Clasificación de la piel según Fitzpatrick.
Color y reactividad al sol.**

TIPOS DE PIEL	COLOR	REACCIÓN A LA PRIMERA EXPOSICIÓN EN EL VERANO
I	Blanco	Siempre se quema, nunca se broncea
II	Blanco	Generalmente se quema, se broncea con dificultad
III	Blanco	A veces se quema levemente, se broncea generalmente
IV	Moreno medio	Raramente se quema, se broncea fácilmente
V	Moreno oscuro*	Muy raramente se quema, se broncea con facilidad
VI	Negro	No se quema, se broncea muy fácilmente

*Hindúes, orientales, latinos y africanos claros

(Fuente Freedberg, Eisen, Wolff, et al Dermatology in General Medicine 1999)

**Tabla no. 3.- Clasificación de la piel según Rubin.
Grados de Fotodaño.**

Nivel 1	Alteraciones epidérmicas: efélides, léntigos, textura áspera de la piel.
Nivel 2	Alteraciones epidérmicas y dérmicas (dermis papilar) mismas del nivel 1, queratosis actínicas, léntigo senil, queratosis seborreicas planas, rítdes periorbitarias
Nivel 3	Alteraciones epidérmicas y dérmicas (dermis papilar y reticular) mismas del nivel 1 y 2, mayor número de rítdes y arrugas asociadas a una piel más engrosada y frecuentemente amarillenta, puede presentar algunos comedones abiertos

(Fuente Hernández M, Ortiz Y Clasificaciones de los tipos de piel Dermatología Rev Mex 1998)

**Tabla no. 4.- Clasificación de la piel según Glogau.
Grados de fotoenvejecimiento.**

Grupo I leve (de los 20 a los 30 años)	Sin arrugas No hay queratosis actínicas, escasa líneas de expresión No hay cicatrices, no requieren maquillaje
Grupo II moderado (de los 30 a los 40 años)	Arrugas al hacer movimientos Queratosis actínicas tempranas Coloración de la piel ligeramente amarillenta Arrugas tempranas (paralelas a las líneas de expresión) Cicatrices leves Requieren poco maquillaje
Grupo III avanzado (50 años o más)	Arrugas en reposo Queratosis actínicas Coloración amarillenta con telangiectasias Arrugas presentes aún sin movimiento Discromias Cicatrices postacné moderadas Siempre usan maquillaje
Grupo IV grave (60 años o más)	Sólo arrugas Queratosis actínicas, cáncer de piel Arrugas (sin áreas de piel normal) Cutis laxa de origen actínico, dinámico, gravitacional Cicatrices postacné graves Siempre usan maquillaje que no cubre y "se cuarteaa".

(Fuente Hernández M, Ortiz Y Clasificaciones de los tipos de piel Dermatología Rev Mex 1998)

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TRATAMIENTO

El objetivo principal en el tratamiento de este tumor es su eliminación completa con resultados cosméticos aceptables

Se encuentran disponibles varias modalidades de tratamiento, la elección depende del tipo de tumor, de cada paciente y de los recursos disponibles

El tratamiento del CBC se puede resumir en dos grandes grupos los procedimientos quirúrgicos y los no quirúrgicos. Dentro de los procedimientos quirúrgicos se encuentran a) -las técnicas destructivas como son el curetaje y electrodesecación y la criocirugía, y b).-Técnicas excisionales, es decir extirpación quirúrgica con márgenes y la cirugía micrográfica de Mohs

En el grupo de los procedimientos no quirúrgicos se encuentran: La radioterapia, el 5-Fluoruracilo intralesional, el interferon intralesional, la terapia fotodinámica, la quimioterapia, los retinoides, y más recientemente el imiquimod.^{1,5,9,13,14,15}

Los estudios acumulados hasta el momento han proporcionado información acerca del porcentaje de recidiva con cada uno de los procedimientos mencionados¹.

Tabla no. 5.- Modalidades de tratamiento para CBC y % de recurrencia.

MODALIDAD DE TRATAMIENTO	% DE RECURRENCIA A 5 AÑOS
Excisión quirúrgica	10.1
Curetaje y electrodesecación	7.7
Radioterapia	8.7
Crioterapia	7.5
Cirugía micrográfica de Mohs	1.0

(Fuente Freedberg Dermatology in General Medicine 1999)

La excisión quirúrgica y la radioterapia suelen proporcionar buenos resultados estéticos, la tendencia actual es hacia la realización de cirugía, sobre todo en aquellos pacientes que presenten tumores pequeños, bien delimitados y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

relativamente superficiales, con el uso cada vez menor de procedimientos como curetaje más electrodesecación y/o criocirugía, los cuales se consideran procedimientos ciegos en los que no es posible la confirmación histológica de la eliminación completa del tumor. En todos los casos los resultados estéticos dependerán de la pericia del operador.

Cuando se realiza excisión quirúrgica se debe proporcionar un margen de seguridad, que dependerá del tamaño del tumor, de la localización y de la variedad histológica, con la finalidad de remover todo el tejido tumoral.

La cirugía micrográfica de Mohs es el tratamiento de elección propuesto en la actualidad para tumores recurrentes, pobremente delimitados y/o que presenten un patrón histológico agresivo, como es el caso de CBC infiltrante. También está indicado en tumores con topografía sugerente de alto índice de recurrencia como es el área periorbitaria y centro facial (zona H)^{13,14 15}

Se ha reportado también el tratamiento del CBC con 5-fluoruracilo tópico e interferón intralesional. Se han publicado estudios en donde se da tratamiento con interferón alfa-2 intralesional en régimen de 3 veces por semana por 3 semanas, informándose persistencia del tumor.^{16,17,18,19}

Recientemente se ha escrito artículos acerca de la regresión tumoral, la cual se da en forma espontánea o con más frecuencia, tras la realización de algún procedimiento terapéutico, p. Ej. Curetaje y electrodesecación. En los estudios se informa un incremento en el número de células CD3 y CD4 infiltrando el tejido tumoral en regresión, comparado con tejido tumoral que no está en regresión, así como la expresión de receptores de interleucina 2 (un marcador temprano de activación de células T)²⁰

FACTORES DE RIESGO PARA RECURRENCIA

Se han descrito características específicas del CBC mediante las cuales es posible predecir la probabilidad de su recurrencia después del tratamiento. Desde luego, la modalidad de tratamiento también debe tomarse, como se mencionó antes, ya que con cada uno el porcentaje de recurrencia esperado es diferente.

Los factores principales que determinan el riesgo de recurrencia son la topografía, la delimitación de los bordes, si es primario o recurrente, la presencia de inmunosupresión en el paciente y si el tumor está en un sitio de radioterapia previa. Estas características se presentan a continuación ¹³

Tabla no. 6 - Factores de riesgo para recurrencia de CBC

Factores de riesgo clínicos	Bajo riesgo	Alto riesgo
Localización / tamaño	Area L < 20 mm Area M < 10 mm Area H < 6mm	Area L > 20 mm Area M ≥ 10mm Area H ≥ 6 mm
Bordes	Bien definido	Mal definido
Primario vs. Recurrente	Primario	Recurrente
Inmunosupresión	Negativo	Positivo
Tumores en sitios de radioterapia previa	Negativo	Positivo

Patología	Bajo riesgo	Alto riesgo
Subtipo	Nodular, superficial	Patrón de crecimiento agresivo*
Participación perineural	Negativo	Positivo

(Fuente: The national comprehensive cancer network (NCCN) guidelines of Care for Nonmelanoma Skin Cancers)

*Hallazgos morfeiformes, esclerosantes, infiltrado mezclado, o hallazgos micronodulares en cualquier porción del tumor

AREAS DE RIESGO PARA RECURRENCIA

Area H: Zona de alto riesgo para recurrencia Esta constituida por región centofacial, cejas, párpados, área periorbitaria, nariz, labios -cutáneo y bermellón- Mandíbula, mentón, piel preauricular y retroauricular, oreja, genitales, manos y pies

Area M: Zona de riesgo moderado para recurrencia. Constituida por mejillas, frente, cuello, piel cabelluda

Area L: Zona de Bajo riesgo para recurrencia Constituida por tronco y extremidades

INTERFERON E IMIQUIMOD PARA EL CANCER DE PIEL

Desde hace más de 10 años se publicaron las observaciones acerca de la involución de carcinomas basocelulares al ser tratados con interferon alfa-2 recombinante, corroborándose tales observaciones clínica e histológicamente ²⁰

En el año de 1997 es aprobado por la FDA un nuevo medicamento, el imiquimod, para el tratamiento de los condilomas acuminados. En ese entonces su mecanismo de acción no era claro, aunque se sabía que no poseía actividad antiviral directa. Estudios posteriores han demostrado que el imiquimod es un modificador de la respuesta inmune, que induce la síntesis de citocinas que promueven la respuesta inmune mediada por células o TH1 Tales citocinas son el interferón alfa (IFN alfa), gamma (IFN gamma) y la interleucina 12 (IL-12) ^{21,22}

Posteriormente ha sido utilizado en el tratamiento de verrugas vulgares, planas, molusco contagioso y más recientemente en el tratamiento del CBC, partiendo de las observaciones previas acerca de su manejo exitoso con interferón intralesional y del mecanismo de acción del imiquimod como inductor de la síntesis de interferón alfa, principalmente ^{17,18,21,23,24,25 26,27}

AREAS DE RIESGO PARA RECURRENCIA

Area H: Zona de alto riesgo para recurrencia Esta constituida por región centrofacial, cejas, párpados, área periorbitaria, nariz, labios -cutáneo y bermellón- Mandíbula, mentón, piel preauricular y retroauricular, oreja, genitales, manos y pies

Area M: Zona de riesgo moderado para recurrencia. Constituida por mejillas, frente, cuello, piel cabelluda

Area L: Zona de Bajo riesgo para recurrencia Constituida por tronco y extremidades

INTERFERON E IMIQUIMOD PARA EL CANCER DE PIEL

Desde hace más de 10 años se publicaron las observaciones acerca de la involución de carcinomas basocelulares al ser tratados con interferon alfa-2 recombinante, corroborándose tales observaciones clínica e histológicamente ²⁰

En el año de 1997 es aprobado por la FDA un nuevo medicamento, el imiquimod, para el tratamiento de los condilomas acuminados. En ese entonces su mecanismo de acción no era claro, aunque se sabía que no poseía actividad antiviral directa. Estudios posteriores han demostrado que el imiquimod es un modificador de la respuesta inmune, que induce la síntesis de citocinas que promueven la respuesta inmune mediada por células o TH1 Tales citocinas son el interferón alfa (IFN alfa), gamma (IFN gamma) y la interleucina 12 (IL-12) ^{21,22}

Posteriormente ha sido utilizado en el tratamiento de verrugas vulgares, planas, molusco contagioso y más recientemente en el tratamiento del CBC, partiendo de las observaciones previas acerca de su manejo exitoso con interferón intralesional y del mecanismo de acción del imiquimod como inductor de la síntesis de interferón alfa, principalmente ^{17,18,21,23,24,25 26,27}

En 1999 se publicó un estudio piloto realizado en la Universidad de California en San Francisco, USA²⁸, en el que evaluaron en un estudio doble ciego la eficacia y seguridad del tratamiento de CBC con imiquimod crema 5%. Se estudiaron 35 pacientes con CBC nodulares o superficiales, se hicieron 2 grupos, uno tratado con imiquimod crema 5% en varios regímenes de dosis y el otro con el vehículo, observándose que el 100% (n=15) de los pacientes tratados con imiquimod 2 veces al día, 1 vez al día y 3 veces por semana, presentaron regresión histológica completa del tumor, tras 16 semanas de tratamiento, comparado con 9% (n=1) de los que fueron tratados con vehículo. Concluyéndose con estas observaciones que el imiquimod posee eficacia clínica en el tratamiento del CBC.^{20,21,22,23,24,25}

En el 2000 se publica un estudio sobre el uso del imiquimod crema 5% para el tratamiento de síndrome de los nevos basocelulares en un paciente, tratando 3 lesiones de las que 2 fueron correctamente tratadas, observándose su eliminación completa a las 18 semanas de tratamiento, haciendo la confirmación histológica

El último trabajo publicado a este respecto es un estudio multicéntrico realizado en Australia, con un esquema de 6 semanas de tratamiento para CBC superficial, en tres regímenes de administración: 2 veces al día, diario y tres veces por semana, con curación del 100% con la aplicación de 2 veces al día y buena tolerancia por parte de los pacientes²⁹

FARMACOLOGIA DEL IMIQUIMOD:

La molécula del imiquimod corresponde a 1-(2 metilpropilo)-1-H imidazo [4-5c] quinolina-4-amino. Tiene una fórmula molecular C₁₄ H₁₆ N₄ y un peso molecular de 240.3. El imiquimod es un sólido cristalino e inodoro que vira del color blanco al transparente. Es un compuesto estable, prácticamente insoluble en sistemas acuosos y en la mayoría de los solventes orgánicos. Sublima a un punto de fusión entre 297° y 299° C. La constante de ionización del imiquimod es de aproximadamente 7.5. Cada gramo de crema al 5% contiene 50 mg de imiquimod en una base de crema evanescente blanquecina que se compone de ácido isoesteárico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, vaselina blanca, polisorbato 60, monoestearato de sorbitano, glicerina, goma de xantano, agua purificada, metilparabeno y propilparabeno.

En estudios preclínicos en animales, el imiquimod indujo la producción de citocinas, siendo la principal el interferón alfa (IFN alfa). El imiquimod no induce actividad antiviral directamente y no se presenta destrucción citolítica inespecífica. Se sugiere que su acción resulta de la activación in vivo del sistema inmune inducida por las citocinas.^{25 26,27}

TOXICIDAD DERMICA

Estudios practicados en animales indica que el fármaco aplicado en forma tópica es capaz de producir irritación cutánea local en el sitio de aplicación, aparentemente no produce efectos sistémicos.

Las grandes dosis dérmicas únicas (2000 mg/kg y 5000 mg/kg durante 24 hrs) de imiquimod aplicado a conejos, no produjo ninguna muerte u otros signos de toxicidad. Esto indica una dosis letal dérmica superior a 5000 mg/kg.³¹

TOXICIDAD SISTEMICA

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad dérmica en 3 especies (ratón, rata y mono) utilizando 4 vías de administración (oral, intraperitoneal, subcutánea e intravenosa) La hipoactividad y letargia fueron reacciones comunes. En los niveles de dosis letales o cercanas frecuentemente presentaron convulsiones. Estudios de toxicidad oral en dosis repetidas en ratas y monos demostraron que el imiquimod produce cambios relacionados con la dosis en la estimulación linfoide, provocando así un aumento del tamaño de los órganos linfoides. El componente periférico del sistema linfoide también fue estimulado. A dosis de 10 a 30 mg/kg, después de meses de dosificación diaria se presentó una sobreestimulación de los órganos linfoides. Se ha observado anemia y trombocitopenia en animales expuestos a altas dosis de imiquimod. La estimulación del sistema linfoide por el imiquimod produce una plasmocitosis en los nódulos, linfáticos, bazo y médula ósea. El aumento de plasmocitos conlleva a un aumento de la IgG en suero.

Aparentemente los efectos sistémicos del imiquimod son reversibles al suspender la terapia.

TERATOGENICIDAD Y MUTAGENICIDAD.

Aparentemente el imiquimod carece de efectos teratogénicos y mutagénicos en estudios realizados con animales en laboratorio, sólo se reporta disminución en el peso de las crías y retardo de la osificación.

FARMACOLOGIA CLINICA:

Se reporta una absorción mínima sistémica del imiquimod aplicado en forma tópica, en estudios con humanos para el tratamiento de verrugas genitales por períodos de hasta 16 semanas. No hubo concentraciones cuantificables de imiquimod en ninguna muestra plasmática en 16 pacientes, así como ausencia de metabolitos en orina (S-27700).^{31,32}

PROTOCOLO DE ESTUDIO

JUSTIFICACION

En nuestro medio el carcinoma basocelular es la neoplasia de piel más frecuente, aunque el tratamiento con extirpación quirúrgica suele ser de primera elección, existen muchos casos en los que el tratamiento quirúrgico es inaccesible por la topografía, por la edad y/o contraindicación médica. Por lo que tendría gran utilidad clínica un medicamento que garantizara la regresión de la neoplasia, sin necesidad de manejo quirúrgico. En el Centro Dermatológico Pascua existe una gran afluencia de pacientes, y un número importante de ellos presenta esta neoplasia, por lo que este estudio sería factible de realizarse. Resulta evidente que los resultados del estudio beneficiarían a un sector importante de la población.

Hasta el momento son pocos los trabajos publicados a este respecto, como se menciona en párrafos previos, con excelentes resultados aparentemente, sin embargo, desconocemos la utilidad real y los beneficios que este medicamento podría proporcionar a nuestros pacientes.

HIPOTESIS DE TRABAJO:

Ha - Existen una mayor mejoría o curación el tratamiento del carcinoma basocelular, con imiquimod crema 5%, a frecuencias de aplicación diaria que tres veces por semana.

HIPOTESIS NULA:

Ho - No existen diferencias en el tratamiento con imiquimod crema al 5%, en cualquiera de los dos regímenes, para el carcinoma basocelular.

PROTOCOLO DE ESTUDIO

JUSTIFICACION

En nuestro medio el carcinoma basocelular es la neoplasia de piel más frecuente, aunque el tratamiento con extirpación quirúrgica suele ser de primera elección, existen muchos casos en los que el tratamiento quirúrgico es inaccesible por la topografía, por la edad y/o contraindicación médica. Por lo que tendría gran utilidad clínica un medicamento que garantizara la regresión de la neoplasia, sin necesidad de manejo quirúrgico. En el Centro Dermatológico Pascua existe una gran afluencia de pacientes, y un número importante de ellos presenta esta neoplasia, por lo que este estudio sería factible de realizarse. Resulta evidente que los resultados del estudio beneficiarían a un sector importante de la población.

Hasta el momento son pocos los trabajos publicados a este respecto, como se menciona en párrafos previos, con excelentes resultados aparentemente, sin embargo, desconocemos la utilidad real y los beneficios que este medicamento podría proporcionar a nuestros pacientes.

HIPOTESIS DE TRABAJO:

Ha - Existen una mayor mejoría o curación el tratamiento del carcinoma basocelular, con imiquimod crema 5%, a frecuencias de aplicación diaria que tres veces por semana.

HIPOTESIS NULA:

Ho - No existen diferencias en el tratamiento con imiquimod crema al 5%, en cualquiera de los dos regímenes, para el carcinoma basocelular.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar la eficacia y tolerabilidad del tratamiento con imiquimod crema 5%, aplicado diariamente y tres veces por semana en pacientes con CBC, variedad histológica superficial y sólido, del Centro Dermatológico Pascua, que acudan en el período de noviembre del 2000 a mayo del 2001

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.1.-Analizar los aspectos clínico-epidemiológicos del grupo de pacientes estudiado. edad, sexo, fototipo cutáneo, topografía y morfología de la lesión
- 1.2.-Determinar el porcentaje de pacientes con eliminación completa del tumor en cada grupo de tratamiento con imiquimod crema 5% (aplicación diaria y tres veces por semana).
- 1.3.-Enlistar los efectos colaterales locales y sistémicos que se presenten durante el tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio:

El presente trabajo constituye un estudio experimental, longitudinal, prospectivo y comparativo

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar la eficacia y tolerabilidad del tratamiento con imiquimod crema 5%, aplicado diariamente y tres veces por semana en pacientes con CBC, variedad histológica superficial y sólido, del Centro Dermatológico Pascua, que acudan en el período de noviembre del 2000 a mayo del 2001

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.1.-Analizar los aspectos clínico-epidemiológicos del grupo de pacientes estudiado. edad, sexo, fototipo cutáneo, topografía y morfología de la lesión
- 1.2.-Determinar el porcentaje de pacientes con eliminación completa del tumor en cada grupo de tratamiento con imiquimod crema 5% (aplicación diaria y tres veces por semana).
- 1.3.-Enlistar los efectos colaterales locales y sistémicos que se presenten durante el tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio:

El presente trabajo constituye un estudio experimental, longitudinal, prospectivo y comparativo

Población:

La población objetivo la constituyeron todos aquellos pacientes que acudieron al Centro Dermatológico Pascua, con diagnóstico inicial de CBC, vistos en el período comprendido del mes de Noviembre del año 2000 hasta el mes de Mayo del año 2001

Los pacientes fueron captados por los médicos de la consulta externa del Centro y canalizados al servicio de Dermatooncología para su evaluación y selección

Todos los datos fueron recopilados en hojas de recolección elaboradas para este propósito (ver anexos 2 y 3) y se procesaron mediante del paquete estadístico SpSS. Dado que la variable dependiente es cualitativa, nominal y dicotómica la prueba para contrastar las hipótesis que se utilizará será la prueba de Mantel-Haenszel y χ^2 de homogeneidad

SELECCIÓN DE PACIENTES:

Los pacientes fueron seleccionados en 2 fases

- 1.-En la consulta externa del Centro se tuvo el primer contacto con el paciente, haciéndose el diagnóstico de CBC de cualquier variedad clínica, enviándose al servicio de Dermato-oncología
- 2.-En el servicio de Dermato-oncología fueron evaluados por los médicos adscritos al servicio, determinándose la variedad clínica correspondiente. Sólo se incluirán en el estudio aquellos pacientes en los que la opinión de los investigadores coincidan

De estos pacientes se eligieron aquellos que cumplieron con los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION:

- a.- Cualquier edad y sexo
- b.- Evaluado en el servicio de Dermatooncología
- c.- Tumores mayores de 0 7 cm en su diámetro mayor
- d - Con diagnóstico histológico confirmatorio de epiteloma basocelular sólido, superficial o metafípico
- e - Que acepte participar en el estudio (consentimiento informado)
- f - Con biopsia incisional inicial.

Asimismo serán eliminados del estudio los que presenten las siguientes características:

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- a.- Que rechace participar en el estudio
- b.- Incapacidad para acudir a las citas de revisión
- b.- Lesiones menores de 0 7 cm de diámetro
- c.- Mujeres embarazadas o lactando
- d.- Pacientes que tomen retinoides orales
- e.- Enfermedad mental o sistémica no controlada

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- a.- Falta de asistencia a más de dos cita de revisión
- b.- Embarazo durante el estudio
- c.- Empleo de medicación proscrita

Tras seleccionar a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les proporcionó información acerca del procedimiento y la finalidad del estudio, así como una hoja anexa en la que el paciente firmó de conformidad (anexo 1)

A todos los pacientes se les realizó biopsia incisional en huso, con bisturí, hasta el tejido celular subcutáneo, el fragmento de piel obtenido fue fijado en formol al 10% y se envió al servicio de Dermatopatología para su procesamiento y estudio. Las muestras se incluyeron en parafina y los cortes fueron teñidos con hematoxilina y eosina para su evaluación con microscopio de luz.

ASIGNACION DE PACIENTES A GRUPO.

Los pacientes elegidos se asignaron aleatoriamente para ser tratados con imiquimod crema al 5% en uno de dos regímenes de aplicación: diario o tres veces por semana. Esta selección se llevó a cabo mediante una tabla de aleatorización

Se proporcionó medicamento suficiente para 3 semanas, tiempo en que fueron subsecuentemente citados para revisión y registro de las variables correspondientes

FORMA DE USO DEL MEDICAMENTO:

La aplicación del medicamento se inició una vez obtenido el diagnóstico histológico, en régimen de administración de una vez al día, en el sitio de la lesión y durante 16 semanas consecutivas o dos semanas después de la curación clínica de la lesión. El paciente se aplicó una capa fina de la crema, frotando ligeramente hasta que ésta desapareciera y oclusión posterior con parches

especiales proporcionados por el investigador (Tegaderm®) La crema se indicó en aplicación nocturna con lavado posterior con agua y jabón al levantarse, o de 6 a 10 horas posteriores a su aplicación Se indicó el lavado de manos antes y después de la administración del medicamento

Según las especificaciones del laboratorio cada 250 mg de la crema (12.5 mg de imiquimod) cubren un área de 20 cm² En el caso de pacientes con tumores de 2.0 cm² en régimen diario de aplicación se necesitarían 2.8 gramos de la crema

EVALUACION CLINICA:

Cada paciente fue citado para revisión y evaluación cada 3 semanas En cada visita se evaluaron los siguientes aspectos clínicos: tamaño de la lesión, modificaciones en la morfología y consistencia, así como la presencia de efectos adversos locales (anexos 3 y 4)

Se obtuvieron registros iconográficos al inicio, a la mitad y al final del tratamiento, o bien si se observaron modificaciones importantes en el aspecto de la lesión

MEDICACION PROSCRITA:

Durante la realización del estudio quedó restringido el empleo de medicación tópica como 5-fluoruracilo, interferón, retinoides, etc., o sistémica como retinoides orales, inmunomoduladores (levamisol) o ser sometido a cualquier procedimiento quirúrgico para la eliminación de la lesión

CONSIDERACIONES ETICAS:

A cada paciente se le otorgó una hoja de consentimiento informado elaborada por el investigador, en donde se detallaron los pormenores del estudio. Al término del tratamiento los pacientes que no mostraron curación completa del tumor fueron sometidos a extirpación quirúrgica de la lesión con margen de seguridad, en un lapso no mayor a 4 semanas posterior a la conclusión del tratamiento. Todos los pacientes que fueron incluidos en este estudio tendrán un seguimiento no menor a 5 años, con citas de revisión cada 6 meses el primero año y anuales a partir del segundo año en la clínica de Dermatooncología, para detectar oportunamente la presencia de recidivas, si éstas se presentaran, así como la aparición de nuevas lesiones en otras áreas.

TERAPIA DE RESCATE:

En los casos en los que observamos fracaso terapéutico, con persistencia macroscópica de la lesión, se indicó la extirpación quirúrgica con márgenes de seguridad y estudio histológico de la pieza obtenida para verificar márgenes.

DISTRIBUCION Y ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO:

El medicamento fue proporcionado por el investigador a cada paciente, con la dosis suficiente para 3 semanas. Cada paciente firmó al recibir su medicación en una cédula de datos, para llevar un estricto control del medicamento proporcionado.

ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO:

Se indicó a cada paciente la forma correcta de almacenamiento del medicamento, el cual debía permanecer en un lugar fresco y seco, bajo temperaturas no superiores a 25° C, así como prevenir la exposición directa al sol.

VARIABLES

Las variables a evaluar durante el estudio fueron las siguientes

- ◆ **VARIABLE INDEPENDIENTE:** TRATAMIENTO CON IMIQUIMOD CREMA 5%

- ◆ **VARIABLE DEPENDIENTE:** CARCINOMA BASOCELULAR

Variables demográficas:

- ◆ Edad
- ◆ Sexo
- ◆ Fototipo cutáneo (según Fitzpatrick)

Clínicas:

- ◆ Topografía de la lesión (cara, cuello, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores)
- ◆ Variedad clínica
- ◆ Tamaño de la lesión
- ◆ Tipo histológico (biopsia pretratamiento)
- ◆ Efectos secundarios locales, de los cuales se registraron los síntomas subjetivos (prurito, ardor, dolor), los cuales fueron evaluados mediante una escala de 4 puntos, donde
 - 0= ninguno
 - 1= leve (con síntomas mínimos),
 - 2= moderado (con síntomas considerables pero que no interfiere con las actividades diarias)
 - 3= severo (interfiere con las actividades diarias)

Asimismo se evaluaron los signos clínicos locales (eritema, eccema, costras sanguíneas, vesículas, edema, ulceración, escara, sangrado y lesiones a distancia) y se calificaron como presente o ausente

- ◆ Efectos secundarios sistémicos (Malestar general, fiebre, náusea, diarrea, artralgias, cefalea) calificados como presente o ausente
- ◆ Curación clínica de la lesión (desaparición clínica de la lesión) evaluada como SI o NO.
- ◆ Curación histológica (biopsia postratamiento) PRESENCIA O AUSENCIA DE CELULAS TUMORALES

Las variables clínicas se registraron en cada entrevista en las hojas de recolección de datos elaboradas para este propósito (Anexos 3 y 4)

RESULTADOS

Descripción de los pacientes del estudio

Se incluyeron en el estudio un total de 15 pacientes, los cuales fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento, diario y tres veces por semana. De éstos, 4 pacientes fueron eliminados, uno por uso de medicación proscrita (5 fluoruracilo) y tres por irregularidad en la asistencia a las citas de revisión.

Concluyeron el estudio 11 pacientes, uno de ellos con dos lesiones, de los cuales 6 fueron hombres y 5 mujeres, con promedio de edad de 63.45 años (rango 37-86).

Tabla 7.-Pacientes del grupo I características clínicas – epidemiológicas (Tx diario)

Edad	Sexo	Fototipo	Topografía	Dx clínico	Dx histológico	Tamaño de la lesión Cm ²
62	F	III	Punta nasal	CBC pseudoquistico	CBC metatípico	0.7x0.54 (0.38)
54	M	II	Mejilla izquierda	CBC tumoral	CBC metatípico	0.7x0.55 (0.38)
52	M	II	Tórax posterior	CBC plano cicatrizal	CBC sólido	2.5x2.9 (5.6)
			Tórax posterior	CBC plano superficial	CBC superficial	2.4x1.5 (2.82)
37	M	IV	Parpado izquierdo	CBC tumoral pigmentado	CBC sólido	1x0.6 (0.52)
62	M	IV	Ala nasal	CBC tumoral	CBC sólido	0.8x0.7 (0.44)
69	F	III	Punta nasal	CBC tumoral	CBC sólido	1x1 (0.78)
86	F	III	Tórax posterior	CBC tumoral pigmentado	CBC sólido	1.6x1.3 (1.63)

Tabla 8 Pacientes del grupo II características clínicas – epidemiológicas (Tratamiento tres veces por semana)

Edad	Sexo	Fototipo	Topografía	Dx clínico	Dx histológico	Tamaño de la lesión Cm ²
42	M	III	Tórax	CBC plano superficial	CBC superficial	4.2x2.4 (7.53)
75	F	III	Ala nasal	CBC tumoral pigmentado	CBC sólido	0.8x0.7 (0.44)
39	F	III	Preauricular	CBC plano superficial	CBC superficial	1.1x0.8 (0.69)
68	M	IV	Piel cabelluda	CBC tumoral pigmentado	CBC superficial	2.2x2.2 (3.3)

El fototipo cutáneo más frecuente fue el III de Fitzpatrick (63 63%, n=7), siguiendo en frecuencia el II y el IV en la misma proporción (18 18%, n=2, respectivamente).

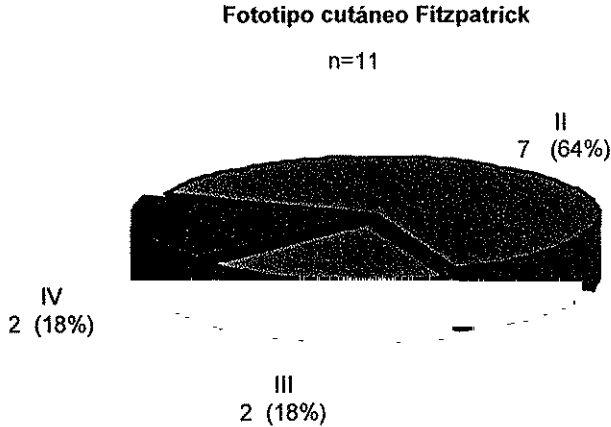


Gráfico 1.- Fototipo cutáneo en los pacientes estudiados.

Las topografías más frecuentes de los tumores fueron: 4 en nariz (33 33%) y 4 en tórax (33 33%), y los 4 tumores restantes en piel cabelluda, mejilla, párpado inferior y preauricular, respectivamente. (Gráfico 2)

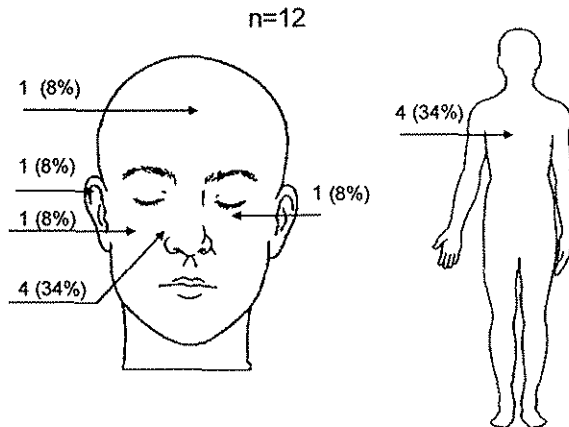


Gráfico 2.- Topografía de los tumores en el grupo de estudio

Las variedades histológicas incluidas en este estudio fueron 6 sólidos (50%), 4 superficiales (33%) y 2 metatípicos (16.6%) (gráfico 3)

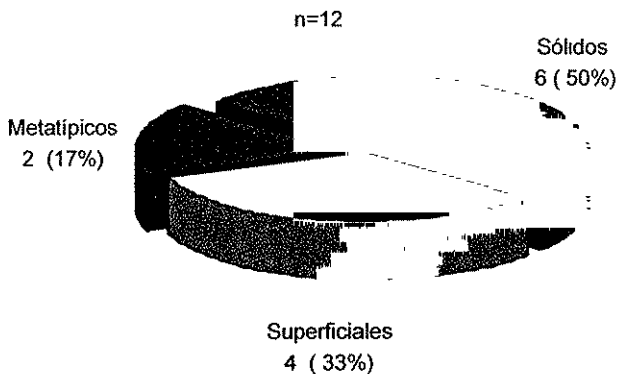


Gráfico 3.-Tipos histológicos de los tumores estudiados

En cuanto a la superficie de los tumores tratados encontramos que el área promedio fue de 2.08 cm², con un rango de 0.38 – 7.53 cm². Esto se ilustra en el gráfico 4.

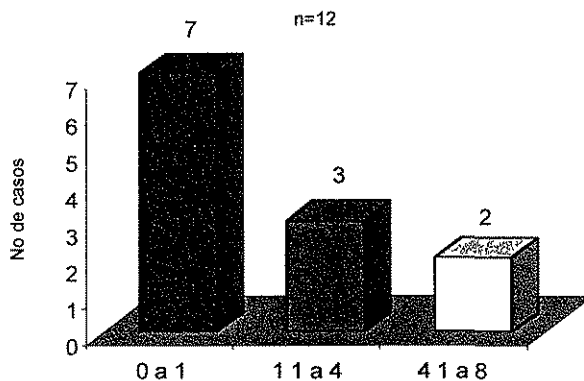


Gráfico 4.- Superficie de los tumores estudiados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Distribución de datos por grupos de estudio

Se incluyeron 8 pacientes en el régimen diario de aplicación, y 4 en el régimen de 3 veces por semana, esto debido a que los pacientes eliminados correspondían a este último grupo. La distribución de edad y sexo por grupo se ilustra en la tabla no 1.

Tabla 9. Distribución de edad y sexo por grupo

	Diario	3 veces por semana
No de pacientes	7	4
Edad prom (años)	56 (r=39-68)	60.28 (r=37-86)
Sexo (m/F)	2/2	4/3

En cuanto a la topografía de las lesiones en el grupo de régimen diario, la distribución fue la siguiente: 3 tumores en nariz (37.5%), 3 en tórax (37.5%), uno en mejilla (12.5%) y uno en párpado inferior (12.5%). En el grupo de 3 veces por semana la distribución fue: un tumor en tórax (25%), uno en nariz (25%), uno en región preauricular (25%) y uno en piel cabelluda (25%). Estos datos se encuentran ilustrados en el gráfico no 5.

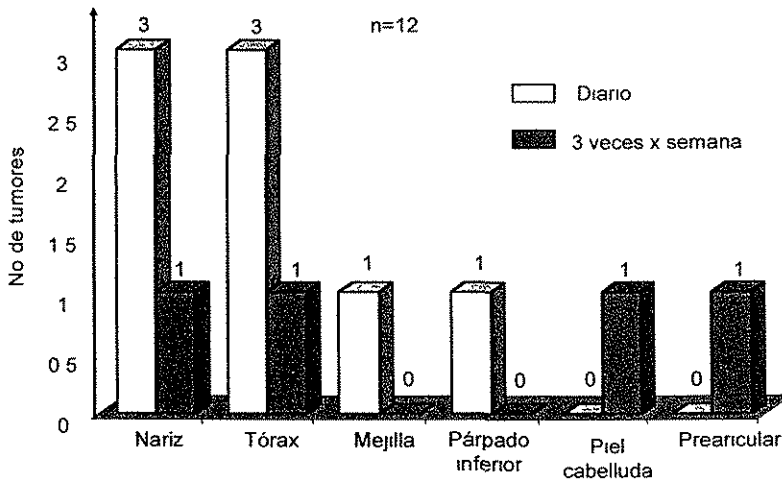


Gráfico 5.- Topografía de las lesiones estudiadas.

Los tipos histológicos de los tumores en cada grupo se distribuyeron de la siguiente manera en el grupo diario se incluyeron un CBC superficial (12.5%), 5 CBC sólidos (62.5%) y dos metatípicos (25%) En el grupo de 3 veces por semana se incluyeron 3 CBC superficiales (75%) y un CBC sólido (25%) Estos datos se ilustran en los gráfico no 4

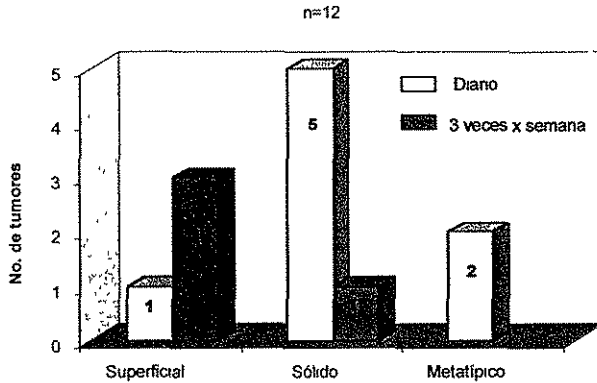


Gráfico 6.- Distribución de tipo histológico en cada grupo

En cuanto a la superficie tumoral por grupo de estudio, el promedio del área en el grupo diario fue de 1.57 cm² con un rango comprendido entre 0.44 a 7.53 cm²; y en el grupo de 3 veces por semana el promedio del área fue de 3.11 cm² con un rango entre 0.38 y 5.6 cm² (Gráfico 7)

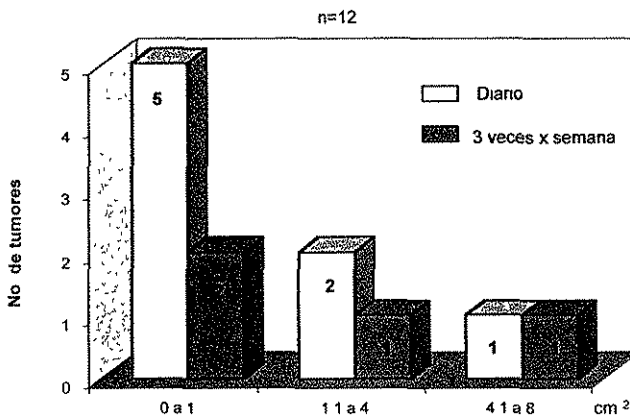


Gráfico 7.- Área en cm² de los tumores

Evaluación de la eficacia

De los 12 tumores tratados se observó la curación clínica e histológica en 8 de ellos, con persistencia clínica e histológica en 4 tumores

De los 8 tumores tratados en el grupo de régimen diario 6 obtuvieron la curación clínica e histológica (75%), con persistencia del tumor en 2 de los casos (25%)

Tabla 10 Evaluación de pacientes del grupo I Semana 16 (Tratamiento diario)

Edad	Sexo	Dx histológico	Tamaño de la lesión Cm	Evaluación Sem. 16
62	F	CBC metatípico	0 7x0 54 (0 38)	Curacion
37	M	CBC solido	1x0 6 (0 52)	Curación
62	M	CBC sólido	0 8x0 7 (0 44)	Curación
86	F	CBC solido	1 6x1 3 (1 63)	Curación
52	M	CBC solido	2 5x2 9 (5 6)	Curación
		CBC superficial	2 4x1 5 (2 82)	Curacion
54	M	CBC metatípico	0 7x0 55 (0 38)	Persistencia
69	F	CBC solido	1x1 (0 78)	Persistencia

En el grupo con régimen de 3 veces por semana la curación se observó en 2 de los 4 tumores tratados (50%).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 11 Evaluación de pacientes del grupo II Semana 16 (Tratamiento tres veces por semana)

Edad	Sexo	Dx histológico	Tamaño de la lesión Cm	Curación Sem. 16
42	M	CBC superficial	4 2x2 4 (7 53)	Curacion
39	F	CBC superficial	1 1x0 8 (0 69)	Curación
68	M	CBC superficial	2 2x2 2 (3 3)	Persistencia
75	F	CBC solido	0 8x0 7 (0 44)	Persistencia

Variantes histológicas y su respuesta al tratamiento

Con respecto a las variantes histológicas y su respuesta al tratamiento la curación se observó en la siguiente proporción. CBC sólidos 4 de 6 (66.6%), CBC superficiales 3 de 4 (75%), y CBC metatípicos 1 de 2 (50%) El CBC superficial que persistió pertenecía al grupo de 3 veces por semana Los metatípicos estaban ambos en el régimen diario

Los datos anteriores se ilustran en el gráfico no.9. y la respuesta al tratamiento en cada variedad histológica se muestra en la tabla 3

Tabla 12.- Respuesta al tratamiento de cada variedad histológica

Curación	CBC superficiales		CBC sólidos		CBC metatípicos	
	Si	No	Si	No	Si	No
Diario	1	0	4	1	1	1
3 veces por sem	2	1	0	1	0	0
Total	3	1	4	2	1	1

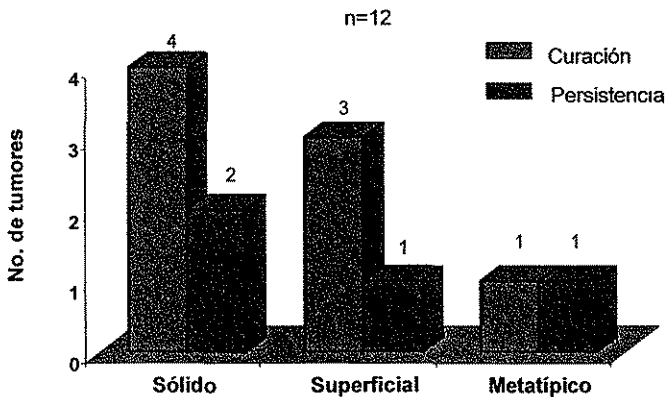


Gráfico 8. Curación en relación a la variedad histológica

Efectos adversos locales

El 100% de los pacientes del estudio refirieron prurito en algún momento del seguimiento, en el 45%, es decir 5 pacientes, fue de intensidad leve (grado I), en el 36.36% -4 pacientes- fue moderado (grado II) y sólo 2 pacientes (18.18%) tuvieron prurito severo en algún momento del estudio. Al hacer el análisis de Chi cuadrada la diferencia en la intensidad del prurito en ambos grupos no fue estadísticamente significativa ($P=0.4$). En estos pacientes se suspendió la medicación por una semana para la remisión de los síntomas, no obstante completando las 16 semanas de tratamiento programadas para el estudio.

El 72% de los pacientes ($n=8$), se registró el síntoma ardor, siendo éste de intensidad leve (grado I) en 7 de los 8 pacientes (87.5%), y sólo un paciente refirió ardor severo (grado III).

El dolor fue referido en 3 de los 11 pacientes, constituyendo el 27%, siendo en todos los casos de intensidad leve o grado I.

En el gráfico 9 se presenta la distribución de los síntomas en todos los pacientes estudiados.

Tabla 13 Distribución de los síntomas en cada grupo de estudio.

Síntomas	Tx. diario	Tx. 3 veces x sem.	Total	%
Prurito	7	4	11	100%
Ardor	5	3	8	72.70%
Dolor	3	0	3	27.30%

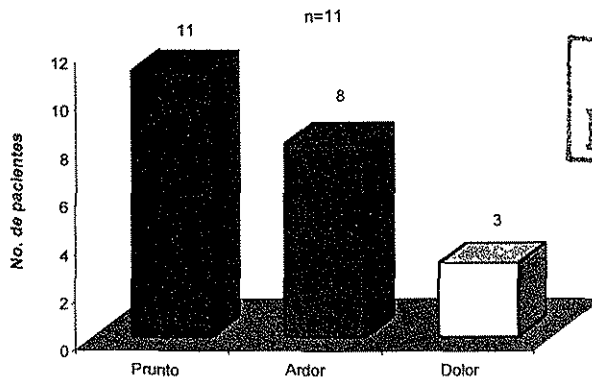


Gráfico 9. Efectos adversos

Reacciones locales adversas

Durante la evaluación visual del área tratada se observó eritema en 10/12 áreas tratadas (83.3%), eccema en 3/12 (25%), costras sanguíneas en 6/12 (50%), edema en 6/12 (50%), ulceración en 3/12 (25%), sangrado en 2/12 (16.6%). No se observó en ningún paciente la presencia de vesículas, escara o lesiones a distancia (gráfico 10)

Tabla 14 Reacciones locales adversas

Signos	Tx. Diario	Tx. 3 veces x sem.	Total N=12	%
Eritema	7	3	10	83.3%
Costras	4	2	6	50%
Edema	4	2	6	50%
Eccema	2	1	3	25%
Ulceración	3	0	3	25%
Sangrado	2	0	2	16.6%
Escara	0	0	0	0
Vesículas	0	0	0	0

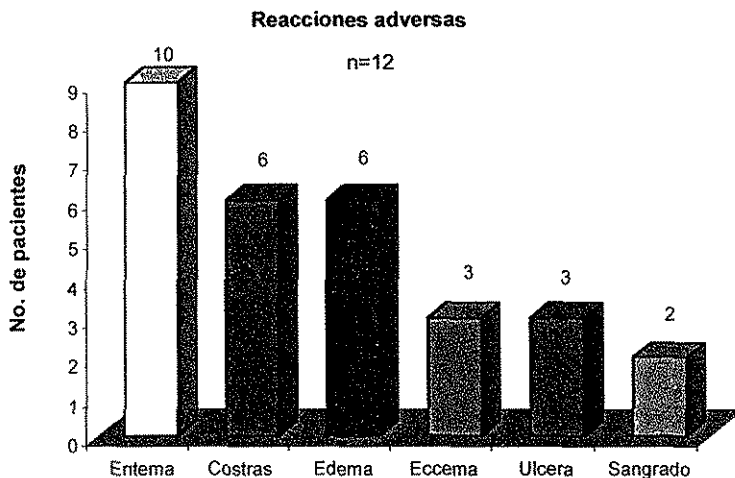


Gráfico 10.- Reacciones locales adversas

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Evaluación estadística

En el grupo con régimen de 3 veces por semana la curación se observó en 2 de los 4 tumores tratados (50%) Los datos anteriores se ejemplifican en la tabla 2

Tabla 15.- Rangos de respuesta al tratamiento por grupo.

	Curación	Persistencia
Diario	6 (75%)	2 (25%)
3 veces por semana	2 (50%)	2 (50%)

Elección de la prueba

Como son dos muestras pequeñas (< 20) e independientes, seleccionadas de una misma población de forma aleatoria, en donde cada una de las observaciones puede asumir una de dos categorías como curó y persistió, las cuales son representadas por frecuencias en una tabla de contingencia de 2x2 y las hipótesis a contrastar se establecieron unilateralmente La prueba más adecuada a utilizar es la exacta de Fisher

Tabla 16. Frecuencias observadas

Muestra	Curó	Persistió	Total
Diario	6 (a)	2 (b)	8 (a+b)
3 Veces/semana	2 (c)	2 (d)	4 (c+d)
Total	8 (a+c)	4 (b+d)	12 GT

Donde:

A partir de la frecuencias observadas se calcula un estadístico de prueba que determina el nivel de significancia para todo valor de $p \leq 0.05$, mediante la siguiente formula

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

$$P = \frac{(a+b)! \times (c+d)! \times (a+c)! \times (b+d)!}{GT! a! b! c! d!}$$

Valor calculado P=0.34

Decisión

En virtud de que la probabilidad exacta de Fisher es mayor que de 0.05, por lo tanto se acepta H_0 y se rechaza H_a

Asociación entre la frecuencia de aplicación y eficacia

Se estimó la asociación entre el régimen terapéutico y la eficacia a través de la prueba de Mantel-Hanszel, en la que se obtuvo que una lesión tratada con el régimen diario tenga 3 veces más probabilidad de curarse comparada con una lesión tratada con el régimen de 3 veces por semana. Se obtuvo una Chi de Mantel-Hanszel de 0.82 y una P de 0.40. Esta asociación no se modificó por las otras variables analizadas.

Interpretación

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los regímenes de aplicación del imiquimod crema al 5% utilizados en el estudio (diario y tres veces a la semana) para el tratamiento del Carcinoma basocelular.

DISCUSION

Aunque en este estudio el valor de P que obtuvimos no es estadísticamente significativo, esto puede explicarse por el tamaño de la muestra, no obstante debemos recalcar que la importancia de nuestro estudio radica en el tratamiento de variedades histológicas que no habían sido tratadas anteriormente en los estudios más importantes publicados hasta la fecha, como son los CBC sólidos y metatípicos. De hecho, en este estudio se trataron un total de 6 tumores de tipo sólido, observándose la curación clínica e histológica en 4 de ellos (66%).

En el caso de los metatípicos se incluyeron dos tumores de este tipo, ya que originalmente se obtuvo el resultado verbal de carcinoma basocelulares sólidos, con revisión posterior de las laminillas encontrándose el componente escamoso. Observamos la curación clínica e histológica en uno de ellos, el otro fue sometido a extirpación quirúrgica con márgenes de seguridad, confirmándose histológicamente la extirpación completa de la lesión. Sin embargo, el uso del imiquimod no se recomienda como un tratamiento en forma sistemática debido al comportamiento biológico de esta variedad, y a la falta de elementos suficientes que apoyen su uso.

Cabe mencionar que en algunos pacientes se hicieron observaciones interesantes. Por ejemplo en el paciente no 3 con un CBC superficial localizado en el tórax, con un área de 7.53 cm², incluido en el régimen de 3 veces por semana, al finalizar las 16 semanas de tratamiento presentaba una zona hiperpigmentada en la periferia de la lesión con un área central eritematoinfiltrada y con la presencia de quistes de milium, por lo que se decide realizar biopsia excisional con márgenes de seguridad, por persistencia clínica aparente del tumor, sin embargo, el estudio histopatológico reveló ausencia de células tumorales.

El paciente no 4 presentaba epiteliomatosis múltiples, lesiones que clínicamente correspondían a CBC, dos de los cuales fueron incluidos en el

estudio con curación completa y estudio histológico pre y postratamiento, así como 8 lesiones más a las cuales no se realizó biopsia incisional

En el paciente no 7 la lesión estaba situada en la región periorbitaria derecha, con intensa hiperpigmentación, histológicamente correspondió a un CBC sólido. Durante el tratamiento se observó aplanamiento de la lesión, con persistencia de la pigmentación café. Esta área fue reseçada al final del tratamiento para estudio histológico, observándose ausencia de células tumorales.

Consideramos que esta es una opción terapéutica útil en casos específicos, como serían aquellos pacientes en los que las enfermedades crónico-degenerativas (diabetes, hipertensión, enfermedades pulmonares) hacen complicada la realización de una cirugía, predisponen a una tórpida recuperación, así como el incremento en la frecuencia de complicaciones postoperatorias.

Asimismo en pacientes jóvenes, en quienes este tipo de lesiones se han hecho cada vez más frecuentes, donde se desea evitar en lo posible cicatrices estéticamente poco aceptables. En estos casos el uso del medicamento podría estar indicado, siempre que se realice una biopsia postratamiento, para confirmar la eliminación eficaz del tumor.

Aunque nuestros resultados son halagadores, no podemos perder de vista el hecho de que en el cáncer de piel habrá que esperar un lapso no menor a 5 años, para tener conclusiones que se puedan extrapolar. Seguir a este grupo de pacientes se hace necesario, porque podríamos estar sólo ante una reacción desconocida que de alguna forma ocultara histopatológicamente el tumor.

Por último, vale la pena sugerir la realización de estudios posteriores con un mayor número de pacientes incluyendo principalmente CBC sólidos, estudiando su respuesta en diferentes topografías, y básicamente en régimen de aplicación diaria, con un seguimiento a largo plazo.

CONCLUSIONES

En base a las observaciones generadas durante la realización de este estudio podemos decir que.

- El imiquimod crema al 5% para el tratamiento tópico del carcinoma basocelular es clínicamente una opción útil, dado que los efectos colaterales son tolerables y en ninguno de los casos nos obligaron a la discontinuación de la medicación.
- El síntoma predominante fue el prurito, pero en la mayoría de los pacientes no intervino con la realización de sus labores cotidianas. También observamos que la intensidad de las reacciones adversas a nivel local no guardaron una relación directa con los síntomas
- En cuanto a la eficacia se concluye que un paciente tratado con imiquimod en aplicación diaria tiene 3 veces más probabilidades de curarse que un paciente tratado con régimen de aplicación de 3 veces por semana

PACIENTE NO. 1

Nombre: A. H.

Edad: 62

Sexo: femenino

Topografía: Punta nasal

Dx. Clínico: Carcinoma basocelular pseudoquístico

Estudio histológico pretratamiento: Carcinoma metatípico

Estudio histológico postratamiento: Libre de tumor

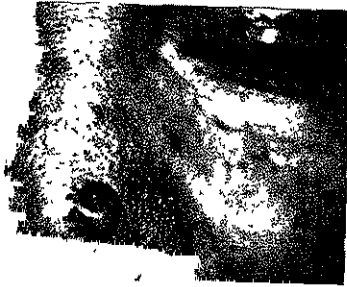


Foto 13 - Pretratamiento

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

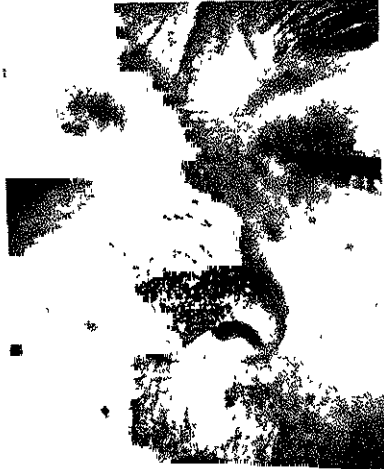


Foto 14.- Reacción inflamatoria durante el tratamiento



Foto 15 - Postratamiento

PACIENTE NO. 2

Nombre: A.A.

Edad: 54 años

Sexo: Masculino

Topografía: Mejilla izquierda

Dx. Clínico: Carcinoma basocelular tumoral

Estudio histológico pretratamiento: Carcinoma Metatípico

Estudio histológico postratamiento: Carcinoma Metatípico

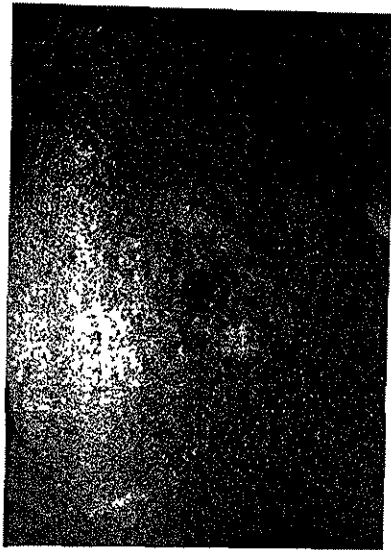


Foto 16.- Pretratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

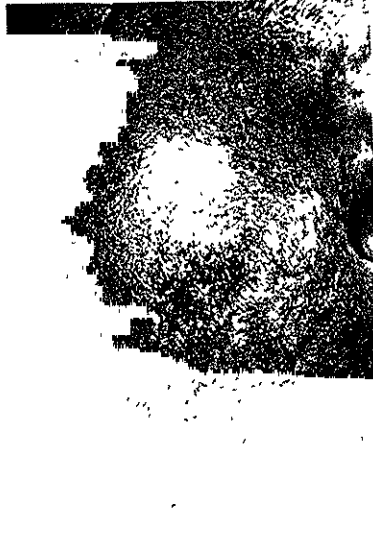


Foto 17.- Reacción inflamatoria durante el tratamiento

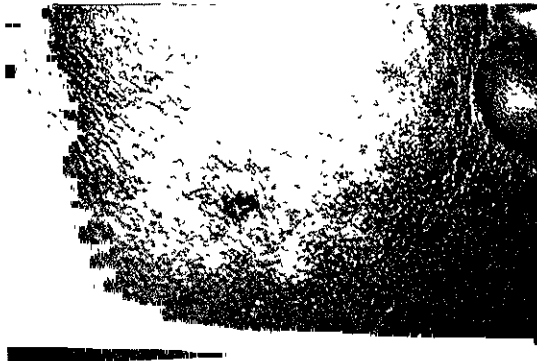


Foto 18 - Postratamiento

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

PACIENTE NO. 3

Nombre: A G

Edad: 42 años

Sexo: Masculino

Topografía: Cara lateral izquierda del tórax

Dx. Clínico: Carcinoma basocelular plano superficial

Estudio histológico pretratamiento: Carcinoma basocelular superficial

Estudio histológico postratamiento: Libre de tumor

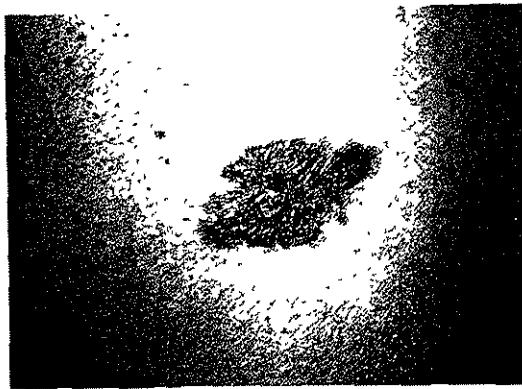


Foto 19 - Pretratamiento

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

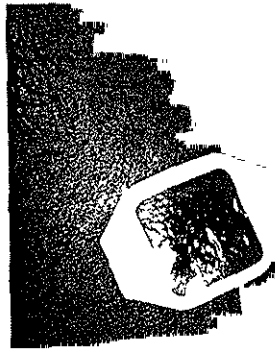


Foto 20.- Ejemplo de la oclusión después de la aplicación de la crema

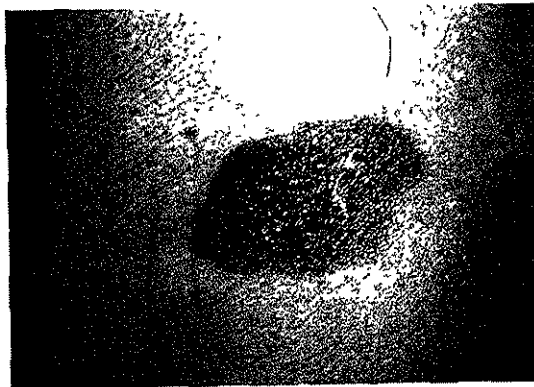


Foto 21 - Postratamiento

PACIENTE NO. 4

Nombre: E G.

Edad: 52 años

Sexo: Masculino

Topografía: Lesión # 1 - Tórax, región interescapular

Lesión #2 - Tórax línea mediovertebral

Dx. Clínico: Lesión #1 - Carcinoma basocelular Plano superficial

Lesión #2.- Cacinoma basocelular tumoral

Estudio histológico pretratamiento: 1 -Carcinoma basocelular superficial

2 -Carcinoma basocelular sólido

Estudio histológico postratamiento: 1 -libre de tumor

2 -libre de tumor

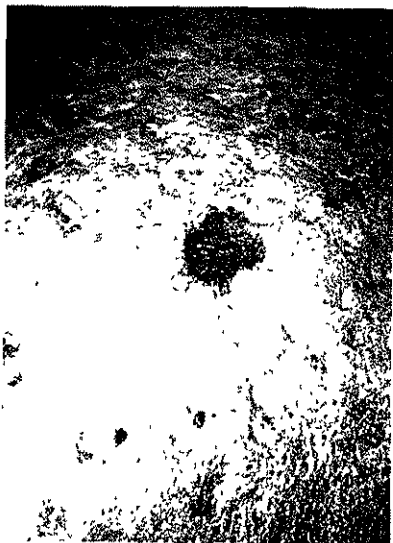


Foto 22 Lesión 1 pretratamiento

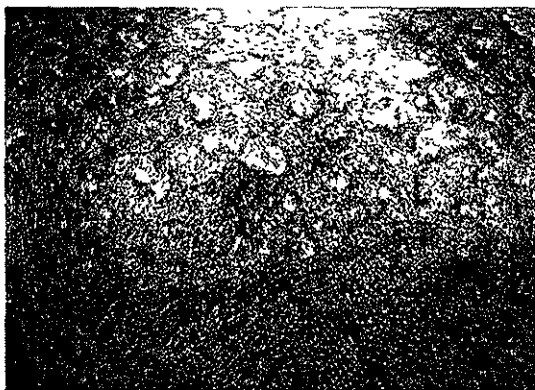


Foto 23 Lesión 1 postratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

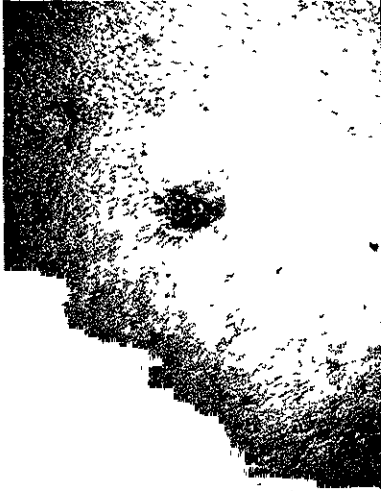


Foto 24 Lesión 2 pretratamiento



Foto 25 Lesión 2 postratamiento

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

PACIENTE NO. 5

Nombre: I A.

Edad: 75 años

Sexo: Femenino

Topografía: Ala nasal izquierda

Dx. Clínico: Carcinoma basocelular tumoral pigmentado

Estudio histológico pretratamiento: Carcinoma basocelular sólido

Estudio histológico postratamiento: Carcinoma basocelular sólido



Foto 26 - Pretratamiento



Foto 27 - Postratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTE NO. 6

Nombre: C G.

Edad: 39 años

Sexo: Femenino

Topografía: Región preauricular derecha

Dx. Clínico: Carcinoma basocelular plano superficial

Estudio histológico pretratamiento: Carcinoma basocelular superficial

Estudio histológico postratamiento: Libre de tumor



Foto 28 - Pretratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Foto 29.- Reacción inflamatoria durante el tratamiento



Foto 30 Postratamiento

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

PACIENTE NO. 7

Nombre: E E.

Edad: 37 años

Sexo: Masculino

Topografía: Región infraorbitaria derecha

Dx. Clínico: Carcinoma basocelular tumoral pigmentado

Estudio histológico pretratamiento: Carcinoma basocelular sólido

Estudio histológico postratamiento: Libre de tumor



Foto 31 - Pretratamiento



Foto 32 - Postratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTE NO. 8

Nombre: J.O

Edad: 68 años

Sexo: Masculino

Topografía: Piel cabelluda

Dx. Clínico: Carcinoma basocelular tumoral pigmentado

Estudio histológico pretratamiento: Carcinoma basocelular superficial

Estudio histológico postratamiento: Carcinoma basocelular superficial

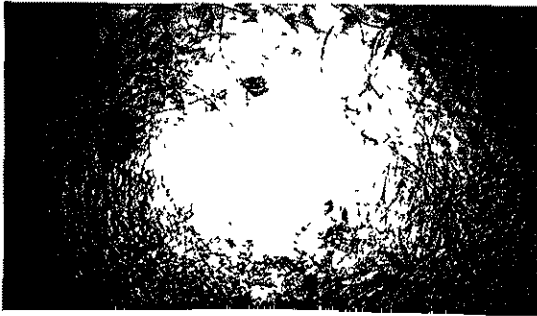


Foto 33 - Pretratamiento

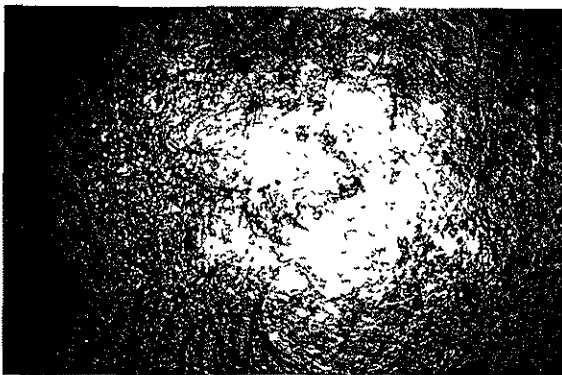


Foto 34 - Postratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTE NO. 9

Nombre: E R

Edad: 62 años

Sexo: Masculino

Topografía: Ala nasal derecha

Dx. Clínico: Carcinoma basocelular tumoral

Estudio histológico pretratamiento: Carcinoma basocelular sólido

Estudio histológico postratamiento: Infiltrado crónico inespecifico



Foto 35 - Pretratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Foto 36.- Reacción inflamatoria durante el tratamiento



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Foto 37 - Postratamiento

PACIENTE NO. 10

Nombre: J V

Edad: 69 años

Sexo: Femenino

Topografía: Punta nasal

Dx. Clínico: Carcinoma Basocelular tumoral

Estudio histológico pretratamiento: Carcinoma basocelular sólido

Estudio histológico postratamiento: Carcinoma basocelular sólido



Foto 38 - Pretratamiento



Foto 39 - Postratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTE NO. 11

Nombre: G S

Edad: 86 años

Sexo: Femenino

Topografía: Tórax en región interescapular

Dx. Clínico: Carcinoma basocelular tumoral pigmentado

Estudio histológico pretratamiento: Carcinoma basocelular sólido adenoide

Estudio histológico postratamiento: Proceso cicatrizal



Foto 40 - Pretratamiento

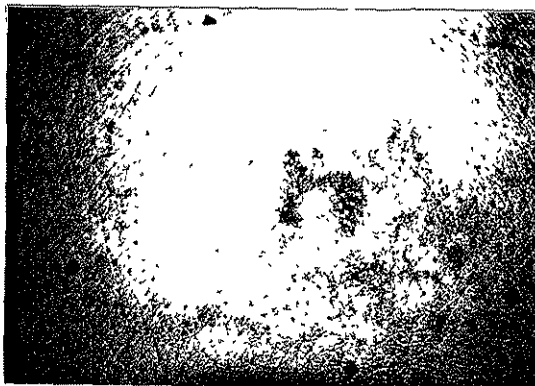


Foto 41 - Postratamiento

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

EVALUACION DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DEL
CARCINOMA BASOCELULAR CON IMIQUIMOD CREMA 5%

No De paciente -----
México, D F a ----- de ----- del 2000

Yo -----

acepto voluntariamente participar en el estudio "Evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento del carcinoma basocelular con imiquimod crema 5%" Se me ha propocionado información verbal acerca de los pormenores de dicho estudio y los detalles de mi participación que consistirá en la aplicación de un medicamento (imiquimod crema 5%) sobre el sitio de la lesión, así como la toma de controles iconográficos previos y posteriores al tratamiento Entiendo que del presente estudio se derivarán beneficios al ampliar los conocimientos existentes sobre el medicamento en cuestión.

Asimismo, es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee, así como también solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. En caso de que decida retirarme, la atención que como paciente recibo en esta Institución no se verá afectada

Firma de un testigo:-----

Firma de quien autoriza el procedimiento -----

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PACIENTE NO. -----

NOMBRE	
EDAD	
SEXO	
EXPEDIENTE	
LUGAR DE RESIDENCIA	
TELEFONO	
FOTOTIPO CUTANEO	
TOPOGRAFIA	
TAMAÑO (cm)	
DX CLINICO	
DX HISTOLOGICO (biopsia pretratamiento)	

FECHA DE INICIO DEL TRATAMIENTO -----

**ANEXO 3
CEDULA DE EVALUACIÓN CLINICA**

PACIENTE NO : -----

REGIMEN ASIGNADO: DIARIO () TRES

VECES/SEMANA ()

Fecha						
Síntomas locales	semana 3	semana 6	semana 9	semana 12	semana 15	semana 16
Prurito						
Ardor						
Dolor						
Signos locales						
Eritema						
Eccema						
Costras						
Vesículas						
Edema						
Ulceración						
Escara						
Sangrado						
Lesiones a distancia						

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO 4

CEDULA DE EVALUACION CLINICA

Fecha						
Síntomas sistémicos	Semana 3	semana 6	semana 9	semana 12	semana 15	semana 16
Fatiga						
Fiebre						
Malestar						
Dolor						
Náusea						
Diarrea						
Artralgias						
Cefalea						
Otros						

Desaparición						
Del tumor						

ESTUDIO HISTOLOGICO POSTRATAMIENTO

FECHA _____

DESCRIPCION _____

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Freedberg, Eisen, Wolff, et al *Dermatology in General Medicine* Editorial McGraw Hill 1999.
- 2.- Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 1998 Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades, Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Epidemiología
- 3.- Gutiérrez R. Servicio de Oncología dermatológica *Revista del Centro Dermatológico Pascua* 1997, 6(3) 143-149
- 4 - Rosso S, Zanetti R, Martínez C, Tormo MJ, Schraub S, et al *The multicentre south European study 'Helios' II different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin* *Br J Cancer* 1996; 73(11).1440-6.
- 5.- Friedman RJ, et al *Cancer of the skin* Editorial Saunders, EUA, 1991
- 6.- Pazos M. *Carcinoma basocelular* *Piel* 1999, 14 454-465
- 7 - Preston D, Stern RS *Nonmelanoma cancers of the skin* *N Engl J Med* 1992; 327: 1649-1662.
- 8 - Grossman D, Leffel DJ *The molecular basis of nonmelanoma skin cancer New understanding* *Arch Dermatol* 1997, 133(10) 1263-70
- 9.- Saúl, A. *Lecciones de Dermatología* Undécima edición Editorial Editor México, D.F. 1990.
- 10 - Arenas. *Dermatología Atlas Diagnóstico y tratamiento* Segunda edición. Editorial McGraw Hill Interamericana México D F 1996
- 11 - Elder D, Elenitsas R, Jaworsky Ch, Johnson B. *Lever's Histopatology of the skin* 8ª edición Editorial Lippincott-Raven 1997
- 12.- Hernández M, Ortiz Y *Clasificaciones de los tipos de piel* *Dermatología Rev Mex* 1998; 42(6). 269-72
- 13 - *The national comprehensive cancer network (NCCN) guidelines of Care for Nonmelanoma Skin Cancers* *Dermatol Surg* 2000, 26(3) 289-92

- 14 - Telfer NR, Colver GB, Bowers PW Guidelines for the management of basal cell carcinoma Br J Dermatol 1999, 141 415-423
- 15 - Thissen M, Neumann M, Schouten L A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas Arch Dermatol 1999, 135(19):1177-83
- 16 - Taylor RS, Griffiths C, Brown M, Swanson N, Nickoloff B. Constitutive absence and interferon -gamma-induced expression of adhesion molecules in basal cell carcinoma J Am Acad Dermatol 1990; 22 721-6 6
- 17.- Kashani, M Toward the biologic treatment of nonmelanoma skin cancer. J Am Acad dermatol 1999, 41:1018-9
- 18.- Wickramasinghe MB, Hindson TC, Wacks H Treatment of neoplastic skin lesions with intralesional interferon J Am Acad Dermatol 1989; 20 71-4
- 19.- Orenberg E, Miller B, Greenway H, Koperski J, Lowe N. The effect of intralesional 5 -fluoruracil Therapeutic Implant (MPI 5003) for treatment of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1992, 27 723-8
- 20.- Hunt M, Halliday GM, Weldon D. Regression in basal cell carcinoma: an immunohistochemical analysis. Br J Dermatol 1994, 130(1) 1-8
- 21 - Imiquimod [http //home mdconsult com](http://home.mdconsult.com)
- 22.- Fujisawa H Effect of a novel immunomodulator, S-28463, on keratinocyte cytokine gene expression and production J Interferon Cytokine Res 1996, 16(7) 555-9
- 23.- Tahery D Immunotherapy and skin cancer J Dermatol Surg Oncol 1992, 18:584-86
- 24 - Savage P, Horton V, Moore J, Owens M, Witt P, Gore ME A phase I clinical trial of imiquimod, an oral interferon inducer, administered daily Br J Cancer 1996; 74(9) 1482-6
- 25 - Tyring S Immune response modification Imiquimod Australas J Dermatol 1998; 39:(suppl 1) S11-13
- 26 - Edwards L. Imiquimod in clinical practice Australas J Dermatol 1998, 39(suppl 1):S14-6

- 27 - Imbertson L, Beaunline J., Gibson S, Smith R, Miller R Citokine Induction in hairless mouse and rat skin after topical application of the immune response modifiers Imiquimod and S-28463 J Invest Dermatol 1998, 440 734-739
- 28 - Beutner K, Geisse J, Helman D, Fox T, Ginkel A, Owens M - Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. J Am Acad Dermatol 1999, 41 1002-7
- 29 - Marks R, Gebauer K, Shumack S, Amies M, Bryden J Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma Results of a multicenter 6-week dose-response trial J Am Acad Dermatol 2001, 44 807-13
- 30 - Dahl K. Imiquimod: An immune reponse modifier J Am Acad Dermatol 2000; 43:S1-5.
- 31.- Sauder D. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod J Am Acad Dermatol 2000, 43: S6-11
- 32.- Aldara (imiquimod) Monografía Científica Lab 3M

ESTATOS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA