

Gradu Amaierako Lana

Medikuntza Gradua

# Terapia fotodinamikoa gainazaleko kartzinoma basozelularren tratamenduan

2009tik 2019ra egindako atzera begirako azterketa

Egilea:

Leire Txopitea Elorriaga

Zuzendaria:

Olatz Lasa Elgezua

© 2021, Leire Txopitea Elorriaga

Gurutzetan, 2021eko apirilaren 22a.



## **LABURDUREN HIZTEGIA**

**KBZ:** Kartzinoma basozelularra

**gKBZ:** Gainazaleko kartzinoma basozelularra

**KBZn:** Kartzinoma basozelular nodularra

**BG:** Bowen gaixotasuna

**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network

**TFD:** Terapia fotodinamikoa

**5-ALA:** Azido 5-aminolebulinikoa

**MAL:** Metil-aminolebulinatoa

**GUO:** Gurutzetako Unibertsitate Ospitalea

**BGA:** Beheko gorputz-adarrak

**GGA:** Goiko gorputz-adarrak

## LABURPENA

**Sarrera:** Gainazaleko kartzinoma basozelularra (gKBZ) hazkuntza geldoko baina lokalki erasokorra den azaleko minbizi ez-melanoma da. Terapia fotodinamikoa (TFD) gKBZaren tratamendurako onartuta dagoen prozedura terapeutiko ez-inbaditzailea da.

**Helburua:** 2009ko urritik 2019ko urrira Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko (GUO) ohiko praktika klinikoan TFDak gKBZaren tratamenduan izandako eraginkortasuna deskribatzea, atzera begirako behaketa bidezko ikerketaren bidez.

**Material eta metodoak:** TFDarekin tratatutako gKBZek azaldutako erantzun klinikoaren deskribapenean oinarritu da ikerketa. Pazienteek jasotako bi sesioetan Metvix® eta Ameluz® erabili dira fotosentikortzaile gisa, eta 3 orduko inkubazio-aldiaren ostean, argiztapenerako Aktilite® argi-gorritzko LED lanpara erabili da. Aztertutako aldagai nagusiak sexua, adina, TFDaren aurretik bestelako tratamendurik hartu izana, lesioen kokapena, lesioen tamaina eta erabilitako fotosentikortzaile mota izan dira. TFDaren eraginkortasuna lesioen erabateko erantzun totalaren portzentaian eta errejidiba portzentaian oinarritu da. Amaitzeko, lortutako emaitzak literaturarekin konparatu dira.

**Emaitzak:** Guztira 111 pazienteen 121 gKBZ bildu dira. Pazienteen % 58,7 emakumezkoak izan dira eta adinaren mediana 66,0 [56,0;78,0] urtekoa. Lesioen lokalizazio ohikoena enborra izan da. Terapiari erantzun dioten lesio totalen portzentaia % 71,9koa izan da eta errejidiba portzentaia % 18,3koa. Errezidiba arriskuarekin gehien inplikaturako aldagaiak gizonezkoa izatea ( $p=0,035$ ) eta lesio tamaina handiagoa izana ( $p=0,026$ ) izan dira, estatistikoki esanguratsuak direlarik. Bestalde, adinak ( $p=0,778$ ), TFDaren aurretik bestelako tratamendurik hartu izanak ( $p=0,721$ ), lesioen kokapenak ( $p=0,431$ ) eta erabilitako fotosentikortzaile motak ( $p=0,318$ ) ez dute errejidiban eragin.

**Ondorioak:** GUOko ohiko praktika klinikoan TFDak gKBZaren tratamendurako prozedura eraginkora dela erakutsi du, erabateko erantzuna izan duten lesioen totala % 71,9koa izanik. Emaitzak gainjarriak dirudite literatura medikoan deskribatutakoekin, TFD lehen aukerako tratamendua dela frogatuz.

**Hitz-gakoak:** Gainazaleko kartzinoma basozelularra; Terapia fotodinamikoa.

## AURKIBIDEA

<b>1.</b>	<b>SARRERA .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1.</b>	<b>KBZ-AREN INTZIDENTZIA ETA PAZIENTEEN DEMOGRAFIA ..</b>	<b>1</b>
<b>1.2.</b>	<b>ETIOPATOGENIA .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3.</b>	<b>DIAGNOSTIKOA .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3.1.</b>	<b>Ezaugarri klinikoak .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3.2.</b>	<b>Ezaugarri dermatoskopikoak .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3.3.</b>	<b>Ezaugarri histologikoak .....</b>	<b>5</b>
<b>1.4.</b>	<b>SAILKAPENA ETA ESTADIAJEA .....</b>	<b>6</b>
<b>1.5.</b>	<b>EBOLUZIOA ETA PRONOSTIKOA.....</b>	<b>7</b>
<b>1.6.</b>	<b>TRATAMENDUA .....</b>	<b>7</b>
<b>1.6.1.</b>	<b>Terapia fotodinamikoa (TFD).....</b>	<b>8</b>
<b>2.</b>	<b>HELBURUAK .....</b>	<b>11</b>
<b>2.1.</b>	<b>HELBURU NAGUSIAK.....</b>	<b>11</b>
<b>2.2.</b>	<b>BIGARREN MAILAKO HELBURUAK.....</b>	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIAL ETA METODOAK .....</b>	<b>11</b>
<b>3.1.</b>	<b>IKERKETA MOTA .....</b>	<b>11</b>
<b>3.2.</b>	<b>KASUEN AUKERAKETA.....</b>	<b>12</b>
<b>3.3.</b>	<b>TEKNIKAREN DESKRIBAPENA ETA MATERIALA .....</b>	<b>12</b>
<b>3.4.</b>	<b>DATUEN BILKETA .....</b>	<b>13</b>
<b>3.5.</b>	<b>ALDAGAIK ETA PARAMETROK.....</b>	<b>15</b>
<b>3.5.1.</b>	<b>Laginari dagozkion aldagaiak.....</b>	<b>15</b>
<b>3.5.2.</b>	<b>Teknikari dagozkion aldagaiak .....</b>	<b>15</b>
<b>3.5.3.</b>	<b>Aldagai pronostikoak.....</b>	<b>15</b>
<b>3.5.4.</b>	<b>Tratamenduaren eraginkortasuna zehazten duten aldagaiak.....</b>	<b>16</b>
<b>3.5.5.</b>	<b>Lesio iraunkorren eta errezydiben maneiu terapeutikoa .....</b>	<b>16</b>
<b>3.6.</b>	<b>DATUEN ANALISIA.....</b>	<b>17</b>
<b>3.7.</b>	<b>BILAKETA BIBLIOGRAFIKOA.....</b>	<b>17</b>

<b>4.</b>	<b>EMAITZAK</b> .....	<b>18</b>
<b>4.1.</b>	<b>LAGINAREN ETA TFD-AREN PROZEDURAREN ANALISI DESKRIPTIBOA</b> .....	<b>18</b>
<b>4.2.</b>	<b>EMAITZAK</b> .....	<b>23</b>
<b>4.2.1.</b>	<b>Tratamenduaren eraginkortasuna</b> .....	<b>23</b>
<b>4.2.2.</b>	<b>Aldagai pronostikoak</b> .....	<b>23</b>
<b>4.2.3.</b>	<b>TFD-aren osteko gKBZ iraunkorren eta errezydiben tratamendua eta erantzun-klinikoa</b> .....	<b>24</b>
<b>5.</b>	<b>EZTABAIDA</b> .....	<b>26</b>
<b>5.1.</b>	<b>PROFIL KLINIKOA ETA KBZ-AREN EZAUGARRIAK</b> .....	<b>26</b>
<b>5.2.</b>	<b>ALDAGAI PRONOSTIKOAK</b> .....	<b>26</b>
<b>5.2.1.</b>	<b>Sexua</b> .....	<b>26</b>
<b>5.2.2.</b>	<b>Adina</b> .....	<b>27</b>
<b>5.2.3.</b>	<b>TFDaren aurretik bestelako tratamenduak jasotako lesioak</b> .....	<b>27</b>
<b>5.2.4.</b>	<b>Lesioen lokalizazioa</b> .....	<b>27</b>
<b>5.2.5.</b>	<b>Lesioen tamaina</b> .....	<b>28</b>
<b>5.2.6.</b>	<b>Fotosentikortzailea</b> .....	<b>28</b>
<b>5.3.</b>	<b>TFD-AREN ERAGINKORTASUNA</b> .....	<b>28</b>
<b>5.4.</b>	<b>TFD-AREN ABANTAILAK ETA MUGAK</b> .....	<b>30</b>
<b>5.5.</b>	<b>IKERKETA HONEN MUGAK</b> .....	<b>31</b>
<b>6.</b>	<b>ONDORIOAK</b> .....	<b>32</b>
<b>7.</b>	<b>INTERES-GATAZKAK</b> .....	<b>33</b>
<b>8.</b>	<b>ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK</b> .....	<b>34</b>
<b>9.</b>	<b>ERANSKINAK</b> .....	<b>38</b>

## **1. SARRERA**

Zelula basalen kartzinoma edo kartzinoma basozelularra (KBZ) keratinozitoetatik eratorritako azaleko tumore epitelial gaiztoa da. Azaleko minbizi ez-melanomen artean sailkatzen da, kartzinoma espinozelularrarekin batera. Larruazaleko minbizi arruntena izateaz gain (% 75-90), gizakietan agertzen den tumore ohikoena da, ia neoplasia guztien heren bat izanik (1,2).

### **1.1. KBZ-AREN INTZIDENTZIA ETA PAZIENTEEN DEMOGRAFIA**

KBZaren intzidentzia globala ezezaguna da eta askotan gutxietsi egiten da (3–5). Horretaz gain, balioak aldakorrak dira arraza, leku geografikoa eta eguzki esposizioaren arabera: intzidentzia-tasa altuenak Australian (>1000/100,000 pertsona-urte) jaso diren bitartean, baxuenak Kenian (< 1/ 100,000 pertsona-urte) izan dira (6). Espainian 253,23 tumore (IC % 95: 273,01-69,45) /100.000 pertsona-urteko datuak jaso dira 2016. urtean Tejera-Vaquerizo eta laguntzaileek egindako berrikusketa bibliografikoan (7).

Dena dela, mundu mailan KBZaren intzidentzia gorantza joango dela aurreikusi da, 2040. urtera arte gutxienez; biztanleriaren zahartzearen eta eguzki esposizioarekiko ohitura aldaketen ondorioz izan daitekeela uste da (3,5,8).

KBZ helduaroaren edozein adinetan agertu daitekeen arren, 55-75 urte bitarteko pazienteengan azaltzen da maiztasun gehiagoz, eta ohikoagoa da gizonezkoetan (2:1 proportzioan). Hala ere, <40 urteko pazienteen intzidentzia igoz doa, batez ere emakumeen artean (3,8).

### **1.2. ETIOPATOGENIA**

Histogenesiari dagokionez, KBZ epidermiseko keratinozitoetatik eratorritako azaleko kartzinoma da. Oraindik ez dago argi zelula tumoral hauen jatorri zehatza zein den, baina gaur egun uste da epidermiseko geruza basaleko eta ile-folikuluko zelula pluripotenzialetik eratorria dela (1,3–5).

KBZaren etiologia multifaktoriala den arren, bere agerpena batez ere eguzki esposizioarekin erlazionatu da, izpi ultramoreek eragindako mutazioak direla eta. Horretaz gain, hurrengo faktore fenotipiko, genetiko eta ingurugiro faktoreek ere

tumore honen garapenean parte hartzen dutela ikusi da: azaleko fototipo baxua (I eta II), begi argiak, orinak eta ile gorria edukitzea, familian azaleko minbizi aurrekariak edota KBZaren aurrekari pertsonalak izatea, zenbait sindrome genetiko (Gorlin sindromea edo nevo basozelular anitzen sindromea, Bazex sindromea, Xeroderma pigmentosum, Rombo sindromea), erradioterapia, artritis erreumatoidea bezalako zenbait patologia autoimmune, immunosupresio egoera organo transplantatundun pazienteetan eta artsenikoarekiko esposizioa (3,4,9).

Maila genetikoan, KBZren genesirako faktorerik garrantzitsuena zelula barneko Hedgehog seinalizazio bidearen aktibazioa da. Bide honek zelulen garapenean eta diferentziazioan parte hartzen du. Gehien identifikatu den mutazioa Sonic Hedgog hartzailea kodifikatzen duen eta 9q kromosoman kokatzen den PTCH1 (Pachet 1) genearen mutazio inaktibatzailea da, lesioen % 30-90ean agertzen delarik (1,3,5,9,10). Horretaz gain, bestelako mutazioak aurkitu dira minbiziarekin erlazionatzen diren zenbait genetan: MYCN, PPP6C, STK19, LATS1, ERBB2, PIK23C, N-RAS, K-RAS, H-RAS eta p53. Bestalde, inolako perfil genetikorik ezin izan da erlazionatu azpimota histologiko espezifiko batekin (5).

### **1.3. DIAGNOSTIKOA**

KBZaren diagnostikoa azterketa fisikoan, dermatoskopikoan eta histologikoan oinarritzen da. Kasu batzuetan, lesioaren ezaugarri klinikoek behaketa eta ondorengo azterketa dermatoskopikoaren konfirmazioa nahikoa izan daiteke KBZaren diagnostikorako; hauen artean Europako gidek hurrengo kasuak onartzen dituzte: enborrean edota gorputz-adarretan kokaturiko gainazaleko kartzinoma basozelularra (gKBZ), Gorlin sindromean agertzen diren gKBZ anitzak eta lokalizazio tipikoetan (buruan, lepoan edota enborrean) kokatzen diren kartzinoma basozelular nodular (KBZn) txikiak (5).

Hala eta guztiz, kontuan hartu behar da behin-betiko diagnostikorako eta azpimota histologikoa zehazteko ezinbestekoa dela biopsia burutzea. Teknikari dagokionez, hurrengoak erabili daitezke: punch bidezko biopsia, eszizionala, intzizionala eta arraspatze bidezkoa (4).

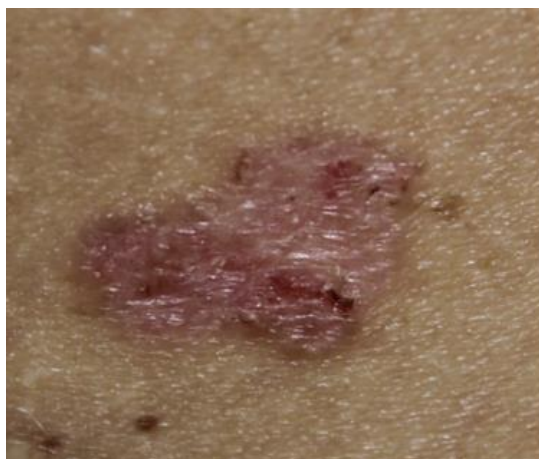


### 1.3.1. Ezaugarri klinikoak

Lehengo eta behin, azpimarratu beharra dago KBZ klinikoki eta histopatologikoki modu ugarian agertu daitekela, eta ezaugarri hauek kontuan hartuta hainbat azpimota ezberdintzen dira: nodularra, gainazalekoa, infundibulokistikoa, fibroepiteliala, morfeiformea (esklerotsua, desmoplasikoa) eta infiltratiboa. Maiztasunari dagokionez, KBZn azpimota ugariena da (% 50-80), gKBZ bigarren maizena izanik (% 10-30) (3).

Orokorrean, eguzki esposizioa jasan duen larruazalean agertzen den hazkuntza moteleko lesio txiki bezala aurkezten da, pixkanaka handitzen dena nodulu edo plaka bilakatu arte, eta batzuetan ultzeratu eta odoletan hasi daitekeena (5). Lesioen diametroa aldakorra da, milimetro gutxi batzuetatik zenbait zentimetrotara neurtu dezakelarik (6).

gKBZari dagokionez, normalean plaka fin eritematotsu bezala agertzen da ertz ondo definitu eta goratuekin, eta batzuetan ezkatat, atrofia zentrala edota pigmentua izan ditzake (6). Hori horrela, gKBZaren diagnostiko diferentziala burutzeko hurrengo patologiak hartu beharko dira kontuan: psoriasis eta dermatitis numularra bezalako dermatosi inflamatorioak, keratosi aktinikoa, Bowen gaixotasuna (BG, in situ kartzinoma epidermoidea), eta lesio pigmentatuen kasuan melanoma gaiztoa, besteak beste (4). **1. Irudian** eta **2. Irudian** gKBZaren aurkezpen tipikoa ikusi daiteke.



**1. Irudia. gKBZaren irudi klinikoa.** Plaka eritematsu bezala azaltzen da, zeharo mugatuta ertz goratuekin. Kasu honetan lesioak pigmentu gune txikiak azaltzen ditu (5).



**2. Irudia. gKBZaren irudi klinikoa.** Enborrean kokatzen den plaka eritematsu eta ezkatatsu mehe borobila, ongi definitutako ertz erregularrak aurkezten dituena (3).

Lesio tumoral gehienak eguzki esposizioa handia izan den azaleko gunetan agertzen dira, lesioen % 85 buru eta lepoan aurkitzen direlarik (2). Aldiz, gKBZaren kasuan bere lokalizazio ohikoena enborra da, baina maiz beheko gorputz adarretan agertzen da eta gutxiago, buru eta lepoan (3,5).

Adinari dagokionez, ez dago azpimoten arteko alde handirik eta guztiak ugariagoak dira 60, 70 eta 80. hamarkadetan; hala ere, ikerketa epidemiologiko batzuek erakutsi dute gKBZ lehenago agertu ohi dela, 50. hamarkadan (3,4).

### 1.3.2. Ezaugarri dermatoskopikoak

Dermatoskopioak aurretik behatutako ezaugarri klinikoak zehaztasun handiagoz ikusteko aukera ematen du, % 91,2ko sentsibilitatea eta % 95ko espezifikotasuna eskaintzen dituelarik (5). KBZaren irizpide dermatoskopiko orokorrak eta eguneratuak **1. Taulan** laburtu dira (11).

#### 1. Taula. KBZaren irizpide dermatoskopikoak (11).

##### Ezaugarri dermatoskopikoak

---

Odol-hodi adarkatuak

Gainazaleko telangiektasia finak

Oboide formako sare gris-urdinak

Globulu gris-urdin anitzak

Puntu enfokatuak

Astigar hostoen itxurako eremuak

Gurpil-erradioen itxurako guneak

Egitura kontzentrikoak

Ultzerazioa

Urradura txiki anitzak

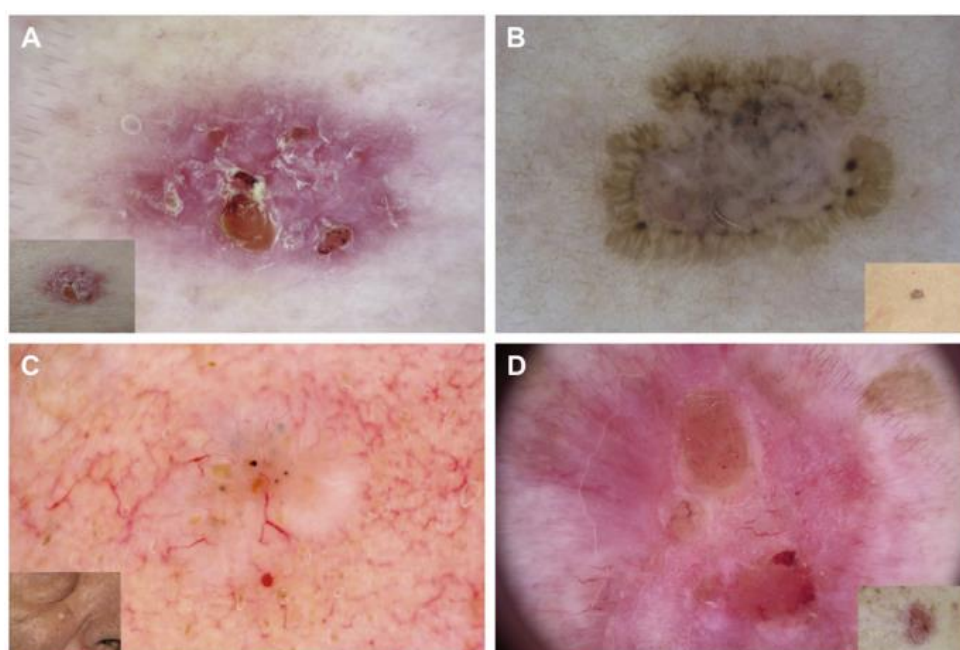
Egitararik gabeko eremu distiratsuak

Orbain zuriak

---

gKBZaren kasuan hurrengo ezaugarriak aurkeztuko ditu: alde batetik, astigar hostoen itxurako eremuen eta gainazaleko telangiektasien presentzia; eta beste alde batetik, odol-hodi adarkatuen, oboide formako sare gris-urdinen eta ultzerazioaren absentzia. Azterketa dermatoskopikoan aurreko ezaugarriak aurkitzeak % 81,9ko sentsibilitatea eta % 81,9ko espezifikotasuna izango dute gKBZaren diagnostikorako (11,12).

**3. Irudian** azpimota ezberdinen irudi klinikoak bildu dira eta hauetan aurrez aipatutako zenbait irizpide dermatologiko ikusi daitezke.

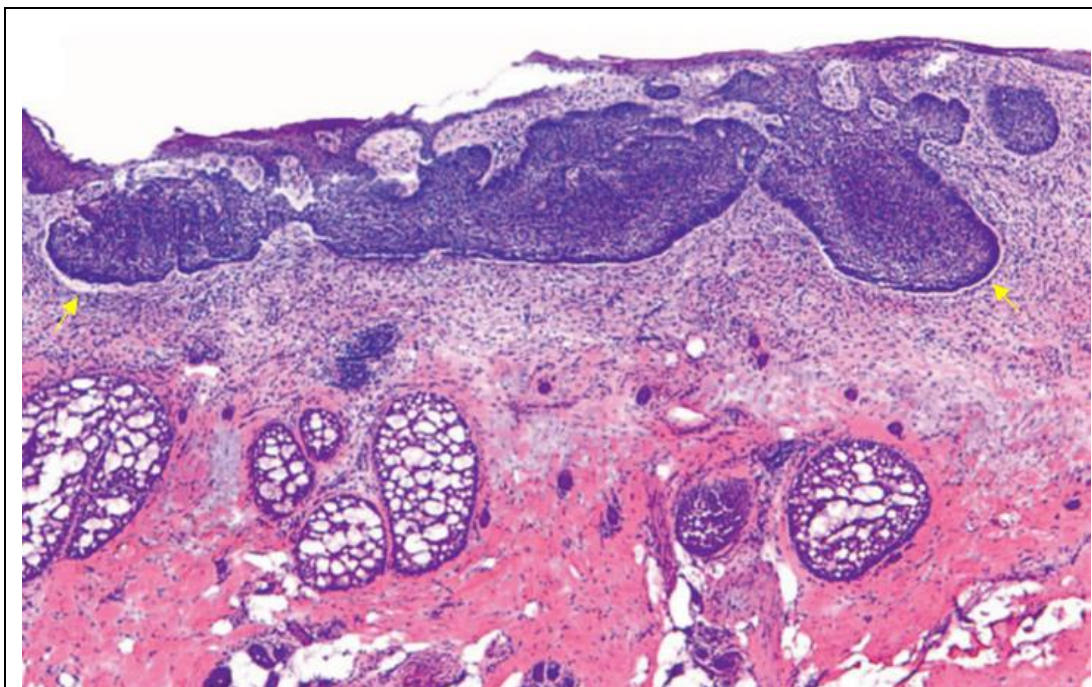


**3. Irudia. KBZaren azpimota ezberdinen irizpide dermatologikoak eta irudi klinikoak.** A) Gainazaleko KBZ: zenbait erosio eta ezkata ikusten dira arrosa koloreko oinarri homogeneoaren gainean. B) Pigmentudun gainazaleko KBZ: astigar-hostoen itxurako eremuak, erdiguneko puntuan batzen diren marra erradialak (gurpil-erradio guneak) eta globulu gris-urdin anitzak C) KBZ nodularra: odol-hodi adarkatuak eta gune zuriak. D) KBZ infiltratzailea: Odol-hodi adarkatu eta linealak, eta erdiguneko ultzerazioa. (5)

### 1.3.3. Ezaugarri histologikoak

Azpimota guztiek keratinozito basaloideen agregazioak aurkezten dituzte. Agregazio edo habia hauek estromaz inguratuta daude eta periferiako zelulak “oholesian” kokatu ohi dira. Kasu askotan, laginaren prestaketan ematen den estromaren atzerapen-artefaktuaren ondorioz, agregazio tumoralen inguruan dermisarekiko arraildurak ikusi daitezke. Zelula tumoralei dagokionez, epidermiseko keratinozito basalen antza

daukate; zelula borobil txikiak dira, zitoplasma gutxirekin eta nukleo handi, basofilo, ilun eta nahiko uniformearekin. Bestalde, apoptosi-zelulak ohikoak dira (4). **4. Irudian** gKBZ baten irudi histologikoa azaltzen da.



**4. Irudia. gKBZaren ezaugarri histologikoak.** Hematoxilina-eosina tindaketan handipen ertainarekin, zelula basaloideen agregatuak ikusi daitezke epidermiseko beheko gainazalera konektaturik. Tumorea epidermisarekiko paralelo hazten da, dermis papilarra gainditzen ez duelarik. Agregatuen barnean periferiako zelulak nola kokatzen diren oholesian eta artefaktu-arraildurak (gezi horiz) ikusi daitezke. (4)

#### 1.4. SAILKAPENA ETA ESTADIAJEA

KBZaren sailkapenerako sistema desberdinak proposatu dira historian zehar, baina oraindik ez dago estadiajerako sistema ofizialik. Guztien artean erabiliena National Comprehensive Cancer Network (NCCN) erakundearena da. Sailkapen honek lokalizatutako tumoreen artean, errekkurentziarako duten arriskua kontuan izanik, arrisku baxuko eta arrisku altuko tumoreak ezberdintzen ditu (9). Horretarako, faktore kliniko (tumorearen lokalizazioa, tamaina eta ertzak, lesio primarioa vs errepikatua, immunoezabatzea, erradioterapia jaso izana) eta ezaugarri anatomopatologikoetan oinarritzen da (azpimota histologikoa, inbasio perineurala). Faktore guztiak **2. Taulan** adierazita daude (10).

## 2. Taula. NCCNaren araberako KBZaren errekurrentziarako arrisku faktoreak (10).

Ezaugarriak	Arrisku-baxua	Arrisku-altua
<b>Kokapena<sup>1</sup>/Tamaina</b>	L eremua <20mm	L eremua ≥20mm
	M eremua <10mm	M eremua ≥10mm
		H eremua
<b>Ertzak</b>	Ongi definituak	Txarto definituak
<b>Primarioa vs errepikaria</b>	Primarioa	Errepikaria
<b>Immunoiezabatzea</b>	(-)	(+)
<b>Lekuko erradioterapia</b>	(-)	(+)
<b>Azpimota histologikoa</b>	Nodularra, gainazalekoa	Hazkunde eredu erasokorra <sup>2</sup>
<b>Inbasio perineurala</b>	(-)	(+)

<sup>1</sup>L eremua= Enborra eta gorputz adarrak (salbu tibia aurreko eremua, eskuak, oinak, orpoak eta atzazkalak)

M eremua= masailak, bekokia, buru-azala, lepoa eta tibia aurreko eremua.

H eremua= aurpegiko "maskara eremua", genitalak, eskuak eta oinak

<sup>2</sup>Tumorearen edozein eremutan ezaugarri morfeiformeak, basoezkatatsuak, esklerotikoak, infiltratzaileak edo mikronodularrak izatea

## 1.5. EBOLUZIOA ETA PRONOSTIKOA

KBZak hazkunde motela erakusten du, urteetan zehar hazten da; baina, inbasio lokalerako joera dauka, eta hazi ahala azpiko ehunak suntsitzen ditu. Bestalde, metastasiak emateko duen gaitasuna oso baxua da, kasuak anekdotikoak dira: tumorearen metastasi-tasa % 0,0028 eta % 0,5 bitartekoa da, eta literaturan KBZ metastasikoen 400 kasu baino gutxiago biltzen dira (2). Orokorrean, pronostiko bikaineko tumorea da, salbuespenak salbu, eta hilkortasun txikia dauka, heriotza tasa 0,12/100.000 biztanlekoa izanik (9).

Hau guztia kontuan harturik, nahiz eta tumorearen metastasi gaitasuna txikia izan, KBZa tratatzeko premia dago, honen progresio lokala ekiditea lortzeko.

## 1.6. TRATAMENDUA

KBZaren tratamenduaren helburu printzipala tumorearen ezabapena da progresio lokala saihesteko, beti ere gehiengo azal osasuntsua errespetatuz eta funtzionaltasuna eta estetika mantenduz (4).

Tumore honen tratamendurako hainbat terapia aukera daude eskura: tratamendu kirurgikoak (kirurgia konbentzionala eta Mohs kirurgia) eta suntsitzaileak (kuretajea + elektrokoagulazioa, krioterapia, CO2 laserra), tratamendu ablatibo ez-suntsitzaileak (Erradioterapia, Terapia Fotodinamikoa) eta terapia topikoak (Imikimod, 5-fluorouraziloa) (9,12).

Tratamenduaren aukeraketari dagokionez, askotan ez da lan erraza suertatzen eta hainbat faktore hartu behar izaten dira kontuan: egokitasuna, eraginkortasun klinikoa, eman daitezkeen konplikazioak, emaitza estetikoak, errekuertentzia arriskua, lesioaren lekua, histologia, medikuaren esperientzia eta pazientearen nahia (9,13).

### **1.6.1. Terapia fotodinamikoa (TFD)**

TFD dermatologian gero eta gehiago erabiltzen den aukera terapeutiko eraginkorra da eta gaur egun azaleko minbiziaren aurkako tratamendu alternatibo bezala erabiltzen da, besteak beste. Hainbat herrialdetan onartuta eta protokolizatua dago keratosi aktinikoaren, Bowen gaixotasunaren eta KBZ mota batzuen tratamendurako.

Europan TFD 2001 urtetik dago onartuta KBZaren tratamendurako (14). Gaur egun, Europako gidek TFD I ebidentzia-mailarekin gomendatzen dute, A gomendio-indarrez, gKBZaren tratamendurako eta batez ere hurrengo kasuetan dago indikatuta: arrisku baxuko kartzinoma ez-erasokorra, 2mm-tik beherako sakonerakoa, kirurgia kontraindikaturata edota ez denean praktikoki suertatzen pazientearen ezaugarriengatik (adina eta komorbilitateak, medikazioa, zailtasun logistikoak...) (15). Era berean, Erresuma Batuko gidek hurrengo lesioak tratatzeko aukera ontzat edo oso ontzat hartzen dute: arrisku baxuko gKBZ ez-erasokorrak, bereziki estetikoki sentikorrek diren larruazal guneetarako, lesio anizkoitzak dituzten pazienteetan, azalera handia hartzen duten lesioetan edota kalte aktiniko barreiatua ageri denean (13).

Ekintza mekanismoari dagokionez, TFD prozedura terapeutiko ez-inbaditzailea da eta bere helburua zelula displasiko eta tumore-zelulen suntsipen hautakorra da, egitura sanoak errespetatzen diren bitartean (14,16).

TFD burutzeko hiru elementu beharrezkoak dira: molekula fotosentikor bat, argi iturri bat eta oxigenoa. Faktore bakoitza bere aldetik kaltegabekoa den arren, beraien arteko

konbinazioak zelula tumoralak eta patologikoak suntsitzeko gai diren agente zitotoxikoen produkzioa dakar (14,16).

Tratamendua hiru pausutan banatzen da:

TFD gauzatzeko lehenengo pausua zelula diana hauek fotosentsibilizatzea da. Honetarako bi metodo daude: molekula fotosentikortzaileen administrazio exogenoa (porfirinak eta klorinak) edo molekula fotosentikortzaile endogenoen sintesiaren sustapena hauen aitzindarien administrazioaz, 5-azido aminolebulinikoa (5-ALA) edo honen deribatua den metil aminolebulinatoa (MAL) (14,16). Azken bi farmako hauek aitzindari porfirinikoak dira eta hemo taldearen sintesiaren indukzioa eragiten dute, zelula barnean protoporfirina IX molekula fotosentikorraren metaketa emanez (14).

Ondoren, inkubazio-aldia dator, iraupen aldakorra izan dezakeena eta erabilitako fotosentikortzailearen naturaren arabera izango dena. Aldi honetan, denbora ematen zaio fotosentikortzaileari itu-zeluletan metatzeko; kontuan hartuz, hazkunde azkarreko zelulek lehentasuna daukatela molekula fotosentikortzaileak eskuratzeko (14,16).

Hirugarren pausuan, iluminazioa edo argiztapena daukagu; erabiltzen den argi-iturria, uhin-luzera eta dosia kasuaren arabera da. Zelula argizatuta izatean, fotosentikortzailea aktibatu eta oxigenoaren presentzian, oso erreaktiboak eta zitotoxikoak diren oxigeno erradikalen sorrera eragiten da. Ondoren, molekula hauek apoptosiaren edota nekrosiaren bidezko heriotza-zelularra indusituko dute. Kalte zitotoxiko zuzenaz gain, TDFk tumorearen suntsiketan parte hartzen duten zeharkako mekanismoak jartzen ditu martxan: kalte baskularra, hantura eta antígeno tumoralen aurkako erantzun immunearen aktibazioa. Azkenik, mekanismo guzti hauen baturaren ondorioz, efektu terapeutikoa lortuko da (14,17).

Bestalde, aipatu TFD erabiltzen denean, agente fotosentikortzailearen eta argiaren penetrantzia handitzeko asmoz, terapiarekin hasi aurretik kuretajea, keratolitikoak, laser ablazioak edo bestelako tratamenduak aplikatu daitezkeela lesio gunean hiperkeratosia murrizteko (15).



**5. Irudia. TFDaren prozedura orokorraren irudikapena.** Ezkerretik eskumara ordenatuta TFDan zehar burutzen diren pausu desberdinen zehazpena adierazita.

TFDren eragin desatsegini ohikoena eta tratamenduaren mugatzailea izan daitekeena mina da. Min akutuaz gain, tratatutako eremuan eritema eta edema agertu daitezke. Epe luzerako kalteak arraroak izan ohi dira: pigmentazio aldaketak, ilearen hazkuntzan alterazioak eta kontaktuzko erreakzio alergikoak. Hala ere, orokorrean pazienteek ongi jasaten dute terapia eta emaitza kosmetiko oparoak izaten dituzte (13,18).

TFDaren aplikazioa KBZaren tratamendurako nahiko indikazioa berria izanik, gaur egun ezarrita dauden protokoloak etengabe garatzen eta berritzen ari dira. Era berean, ikerkuntza lan handia ari da burutzen alor honetan eta TFD ohiko protokoloak hobetzeari buruzko literatura sortzen ari da, erantzun-tasak handitzeko helburuz (15).

Ildo honetatik burutu da ikerketa hau. TFDaren eraginkortasuna Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko (GUO) barne hartzen duen populazioan aztertu nahi izan da; emaitzak beraz, populazio horren baldintza soziodemografikoen testuinguruan aztertuz beti ere. Erantzun eta berragerpenei dagokionez, literaturan dagoen aurkakotasuna kontuan edukiz, hauetan zentratu da ikerketa, zehaztutako ospitalean lortutako emaitzak ezagutzeko eta konparatzeko; datu hauek ezagutzeak onura handiak ekar ditzakelakoan, bai paziente hauen pronostikoari bai GUOan gauzatzen den KBZaren tratamenduaren aukeraketa optimoaren determinazioan.



## **2. HELBURUAK**

### **2.1. HELBURU NAGUSIAK**

- GUOko dermatología zerbitzuan 10 urteko epean (2009ko urritik 2019ko urrira bitartean) gainazaleko gKBZaren diagnostiko kliniko eta histologikoa duten, eta TFDarekin traututako pazienteen inguruko atzera-begirako behaketa ikerketa burutzea.
- Gure ikerketan lortutako emaitzak aurretik literatura medikoan ageri diren datuekin alderatzea.

### **2.2. BIGARREN MAILAKO HELBURUAK**

Aurreko helburu nagusiaz gain, bigarren mailako helburu hauek zehaztu dira:

- TFDarekin traututako pazienteen profil klinikoa ezagutzea.
- TFDak gKBZren tratamenduan izandako eraginkortasuna aztertzea lesioen erantzun eta errezidiban oinarrituta.
- TFDaren eraginkortasunean eta beraz, pronostikoan eragina izan dezaketen faktoreak aztertzea.
- TFDak gKBZaren tratamenduan dituen albo-ondorio nagusien analisia gauzatzea.
- TFDaren osteko gKBZ iraunkorren eta errezidiben maneiu terapeutikoa deskribatzea.

## **3. MATERIAL ETA METODOAK**

### **3.1. IKERKETA MOTA**

Atzera-begirako behaketa ikerketa unizentrikoa burutu da GUOko Dermatologia Zerbitzuan. Proiektua gaur egun indarrean dagoen legedia errespetatuz burutu da, Helsinkiren adierazpenarekin bat eginez, eta Ezkerraldea-Enkarterri-Gurtzetako ESI-ko Ikerkurntza Klinikorako Batzorde Etikoak onetsi du (**1. Eranskina**).

### **3.2. KASUEN AUKERAKETA**

Kasuen aukeraketa, Guretzako Unibertsitate Ospitaleko Dermatologia zerbitzuan burutu da. 10 urteren buruan (2009ko urritik 2019ko urrira bitartean) gKBZ diagnostikatu zaien eta TFDz tratatuak izan diren pazienteak bildu direlarik.

Pazienteen aukeraketari dagokionez, gKBZ zuten pazienteen artean ahalik eta lagin handiena lortzeko helburuz, inklusio-irizpide laxoak erabili dira.

Ezarrিতako inklusio-irizpideak:

- 18 urte edo gehiago izatea.
- Baimen informatua sinatuta izatea.
- Baieztapen histologikoa izatea.
- TFD jaso ondorengo jarraipenari buruzko informazioa eskuragarri izatea.

Bestalde, aukeratutako pazienteen artean TFD lehen aukerako tratamendu gisa jaso dutenez gain, ikerketan sartu dira baita TFD aplikatu aurretik bestelako tratamenduren bat (kortikoide topikoak, krioterapia, imikimod topikoa, punch biopsia bidezko erauzketa) jaso izan duten pazienteak, hau da, TFD bigarren-lerroko tratamendu gisa jaso dutenak.

### **3.3. TEKNIKAREN DESKRIBAPENA ETA MATERIALA**

KBZ-aren diagnostikoari dagokionez, lesioen ezaugarri kliniko eta dermatoskopikoak hartu dira kontuan behin-behineko diagnostikorako. Ondoren, punch bidez lesioak biopsiatu dira eta GUOko Anatomia Patologikoko Zerbitzuan hauen azterketa histologikoa burutu da, behin-betiko diagnostikoa eskuratuz.

TFDrako erabili den protokoloa nazioarteko gidetan oinarritutako ohiko protokolo konbentzionala izan da: Pazienteek bi sesio jaso dituzte, 7-15 eguneko tartearekin, 3-6 hilabetetara berrikusi dira lehenengoz eta ondorengo jarraipena ere burutu da.

Bi sesioak material eta metodologia berdinarekin burutu dira paziente guztietan:

Prozedurarekin hasi aurretik, kuretarekin lesioa karrakatu da, eta gune hiperkeratosikoak, ezkatat eta zakarrak kendu dira.

Bi fotosentikortzaile topiko ezberdin erabili dira: lesio gehienetan MAL 160mg/g krema (Metvix®) erabili da eta gainerakoetan, ALA 78 mg/g nanoemultsioa

(Ameluz®). Fotosentikortzailearen 1mm inguruko geruza aplikatu da lesioan bertan eta honen inguruko gaitzik gabeko larruazalean (5mm). Manipulatu berri den gunea oklusioan jarri da aposito bidez, substantziaren penetrazioa hobetzeko eta gunea argitik babesteko inkubazio-aldiak irauten duen bitartean. 3 orduko inkubazioaren ostean, oklusiorako jarritako apositoa kendu da eta fotosentikortzaile hondarrak gatz-serumarekin garbitu dira.

Inkubazio ondoren eta argiztapena baino lehen, lesioak igorritako fluoreszentzia gorriaren gradua kalkulatu da begiz. Horretarako, fotosentikortzailea aplikatutako eremua argi ultramoreaz argiztatu da Wood lanpararen bidez. Bestalde, argiztapena baino lehen, pazienteei anestesia lokala edota mina saihesteko bestelako zenbait farmakoren erabilera eskaini zaie.

Argiztapenari dagokionez, kasu guztietan erabili den argi-iturria argi-gorritzko espektro-estuko LED lanpara (Aktilite® CL 128) izan da. Argi-iturri honek 630nm uhin-luzerako irradiazioa, 37J/cm<sup>2</sup>ko argi-dosian igortzen du. Prozesuak 9'22" iraun ditu eta lesioarengandik 6-9 cm-tara jarri da lanpara, erregelaz neurtua.

Amaitzeko, argiztaperen prozesuan zehar jasandako minaren gradua galdetu zaio pazienteari Minaren Eskala Numerikoa erabiliz.

Lesioen eboluzioa ikusteko pazienteei tratamendu osteko jarraipena egin zaie. Kontrol hauetan tratamendu osteko erantzuna ebaluatzeko azterketa fisikoa eta ezaugarri dermatoskopikoak hartu dira kontuan batez ere, eta orokorrean ez da beharrezkoa izan biopsiarik hartzea. Horrez gain, TFD sesioekin hasi aurretik lesioei argazkiak atera zaizkie eta tratamendu osteko kontsulta bakoitzean ere lesioek izandako erantzun-klinikoa fotografiatu da; gerora, euren arteko alderaketa egitea ahalbidetzen duen erregistro ikonografikoa osatzeko helburuz.

Amaitzeko aipatu kontsultaren datuak pazientearen historia klinikoan erregistratu direla.

### **3.4. DATUEN BILKETA**

Datuen bilketa modu erretrospektiboan burutu da pazienteen historia kliniko elektroniketatik Osabide Global programaren bitartez. Horretarako, paziente bakoitzaren Dermatologia Zerbitzuko eta dagokien osasun-zentroko historia kliniko

eta ebolutiboetatik hartu dira datuak; baita Anatomia Patologikoko Zerbitzuak idatzitako biopsia txostenetatik ere. Paziente bakoitzaren ezaugarri klinikoak, anatomopatologikoak, terapeutikoak eta ebolutiboak bildu dira, zehazki:

- Pazienteen ezaugarri epidemiologikoak: sexua eta adina.
- TFD aurretik tratamendurik hartu izana eta hartu izanez gero zein izan den.
- Dignostiko kliniko eta histologikoa.
- Lesioen ezaugarri klinikoak: kokapena, tamaina eta trataturiko lesio kopurua.
- Tratamendu sesio kopurua eta hauen data
- Erabilitako fotosentikortzaile mota.
- Erabilitako argi iturria.
- Sesioen aurretik analgesia lokala edota minaren aurkako bestelako. premedikaziorik erabili den eta baietz izatekotan zein farmako.
- Argiztapen prozesuan zehar jasandako minaren gradua sesio bakoitzean.
- Lesioek izandako erantzun klinikoa tratamendu ostean eta jarraipenean zehar.
- Jarraipean zehar emandako iraunkortasun eta errejidiba kopurua, eta diagnostiko data.
- Iraunkortasun/errezidiben tratamendua eta honekiko erantzuna. Tratamendua nahiko ez izatekotan, tratamendu osagarriren baten beharra.
- Azken kontsulta data.
- Beharrezko suertatu den informazio gehigarria.

Jasotako informazio hori dela medio, ikerketan lortu nahi ziren helburuak kontuan hartuta eta behin aztertu beharreko aldagaiak zehaztuta datu-base bat sortu da Microsoft® Office-ren parte den Excel® programaren bitartez.

Prozedimentuaren aurretik paziente guztiek TFDrako baimen informatua (**2. Eranskina**) sinatu behar izan dute. Bertan, prozedura aurrera eramateko baimena sinatzeaz gain, beraien datuak ikerketarako edota irakaskuntzarako helburuekin erabiliak izan daitezkeela onartzen dute.

### 3.5. ALDAGAIK ETA PARAMETROK

#### 3.5.1. Laginari dagozkion aldagaiak

Lesioen profil klinikoa ezagutzeko pazienteen ezaugarri demografiko nagusiak jaso dira: sexua eta adina.

Horretaz gain, TFDaren aurretiko tratamendurik jaso zuten edo ez eta jaso izatekotan, zein tratamendu hartu zuten zehaztu da.

Lesioen ezaugarriei dagokienez, kokapena eta tamaina jaso dira. gKBZaren lesioen kokapenari buruzko datuak bibliografiako datuekin alderatzeko asmoz, gorputz-atalak sei lokalizazio-multzotan banatu dira: buru-azala, aurpegia, lepoa, enborra, goiko gorputz-adarrak eta beheko gorputz-adarrak. Bestalde, lesioen tamaina horizontala kuantifikatzeko erregela batekin lesioaren zabalera neurtu da milimetrotan (mm), diametro handiena hartuz.

#### 3.5.2. Teknikari dagozkion aldagaiak

Paziente bakoitzak erabilitako fotosentikortzailea, MAL krema eran edo ALA nanoemulsiotan, jaso da.

Inkubazio-aldiaren ostean eta argiztapenaren aurretik eskuratutako lesioaren fluoreszentsia-maila 0-tik 4-ra bitarteko balioekin zehaztu da. Zenbat eta puntuazio handiagoa eduki fluoreszentsia-maila orduan eta altuagoa dela kontuan hartuz.

TFDaren bigarren-mailako ondorioei dagokionez, mina teknikaren albo-ondorio nagusia izategatik ardatz bezala hartu da. Modu honetan, alde batetik, pazienteek TFD jaso aurretik mina gutxitu dezaketen anestesia lokala zein mina saihesteko beste tratamendu farmakologikorik jaso duten erregistratu da. Beste alde batetik, sesio bakoitzean argiztapen prozesuan mina sentitu duten zehaztu da. Item hau eskuratzeko pazienteei Minaren Eskala Numerikoaren arabera (**3. Eranskina**) Otik 10era sentitutako minaren intentsitatea baloratzea eskatu zaio; non, 0 puntuazioa min-eza izanik eta 10 puntuazioa min maximoa.

#### 3.5.3. Aldagai pronostikoak

Aldagai pronostikoei dagokionez, gKBZaren tratamendu fotodinamikoaren efikazia edo berragertze-arriskua aurreikusteko *score* edo eskalen gabezia, oro har

bibliografian deskribatutako aldagai pronostiko nagusiak zehaztu dira. Horrenbestez, TFDaren eraginkortasun terapeutikoan eragina izan dezaketen aldagai pronostiko nagusitzat honakoak hartu dira: sexua, adina, TFDaren aurretik bestelako tratamendurik hartu izana, lesioen kokapena, lesioen tamaina eta erabilitako fotosentikortzaile mota.

#### **3.5.4. Tratamenduaren eraginkortasuna zehazten duten aldagaiak**

Tratamenduaren epe laburreko eraginkortasuna lehengo sesiotik 3 edo 6 hilabetetara, lehengo kontrol bisitan, ebaluatu da. Ondorengo bisitetan, tratamenduaren epe luzerako eraginkortasuna jaso da.

TFDren eraginkortasuna ebaluatzeko, behatutako agerpen-klinikoez eta azterketa dermatoskopikoaz baliatuz, lesioak TFDarekin aurkeztutako erantzun klinikoa jaso da bisita bakoitzean. Hiru aukera posible eman dira: lesioaren desagertzea “erabateko erantzun” bezala hartu da. “Erantzun partzial” kontsideratu da lesioa guztiz ez bada desagertu edota berdin mantendu bada bi sesioak jaso ondoren, eta hau lesioaren iraunkortasun bezala definitu da. Azkenik, “errezidibatza” hartu da sesioen ostean erabateko erantzuna izan duen lesioa, baina gerora tumorea berragertu den kasua.

Hori horrela, TFDak gKBZren tratamenduan izandako eraginkortasuna aztertzeke lesioen erabateko erantzun totalaren portzentaian eta errezidiba portzentaian oinarritu gara. Erantzun totala kalkulatzeko iraunkortasun eta errezidibarik aurkeztu ez dituzten lesioak hartu dira kontuan lesio kopuru totalarekiko.

Bestalde, jarraipen-denbora kalkulatu eta adierazi da.

#### **3.5.5. Lesio iraunkorren eta errezidiben maneiu terapeutikoa**

Iraunkortasuna edo errezidiba gertatutako pazienteetan, horiek tratatzeko erabilitako tratamenduaren eta honi aurkeztutako erantzuna ere bildu da. Era berean, bigarren tratamenduari aurkeztutako erantzuna zehazteko lesioek “erabateko erantzuna”, “erantzun partziala” edota “errezidiba” izan duten jaso da; aurreko definizio berdinekin.

### 3.6. DATUEN ANALISIA

Aurretik prestatutako eta kodifikatutako datu basearekin egin zen lan. Eginkizun hau Biocruces Bizkaia Osasun Ikerketa Institutuan Bioestadistikako Departamentuan burutu zen, bioestadistikan aditua den Silvia Perez Fernandezek eskutik.

Etengabeko aldagaien normaltasuna Shapiro-Wilksen testaren bidez aztertu zen. Banaketa normalik ez zegoenez, mediana eta kuartil arteko tartea aurkeztu ziren. Konparaketak Mann-Whitneyren U testarekin egin ziren. Aldagai kategorikoak ehunekoekin aurkeztu ziren eta Ji-karratuaren testarekin konparazioak egin ziren. Emaitzak estatistikoki esanguratsuak kontsideratu ziren  $p < 0,05$  denean.

Analisi guztiak egiteko *R: A language and environment for statistical computing*. *R Foundation for Statistical Computing*, Vienna programa estatistikoa erabili da.

### 3.7. BILAKETA BIBLIOGRAFIKOA

Bilaketa bibliografikorako, Medline datu basea erabili da PubMed bilatzailearen bitartez. Bilaketa mugatzeko gaztelaniazko edota ingelesezko artikulak erabili dira eta eskuragarri dauden testu osoei lehentasuna eman zaie. Horrez gain, artikulua aipagarrienen bibliografia berrikusi da. Ondoren, aukeratutako artikuluen irakurketa kritikoa burutu da.

Datu-baseetan aurkitutako artikuluez gain, gaiarekin erlazionaturiko liburu bat erabili da, “Terapia fotodinámica”, eta dermatologiako praktika klinikorako zenbait gida: British Association of Dermatologists (BAD), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Dermatology Forum (EDF) y European Academy of Dermatology and Venereology (EADV).

Amaitzeko, bilaketa bibliografikoan oinarritutako literaturaren berrikuspenean eta gure atzera begirako kasuen ikerketa deskribatzailea konparatu eta ondorioak atera dira.

## 4. EMAITZAK

### 4.1. LAGINAREN ETA TFD-AREN PROZEDURAREN ANALISI

#### DESKRIPTIBOA

2009ko urritik 2019ko urrira GUOan gKBZaren diagnostikoa zuten eta TFD jasotako paziente guztien artean, 111 pazienteek bete zituzten ezarritako inklusio irizpideak. Lagintzat lesioak hartzeagatik eta paziente batzuk lesio bat baino gehiago izateagatik, azkenik 121 lesioko lagina lortu zen (n= lesio kopurua=121).

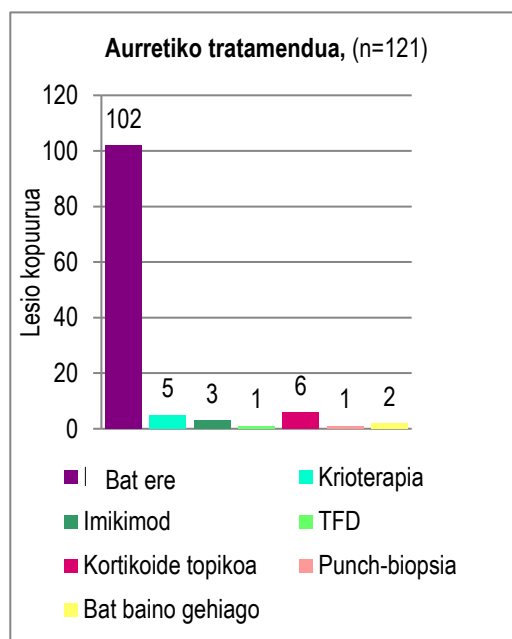
Paziente guztien ezaugarri demografikoak **3. Taulan** aurkezten dira. Sexuari dagokionez, 71 paziente (% 58,7) emakumezkoak izan ziren, beste 50 pazienteak (% 41,3) gizonezkoak izan ziren bitartean. Bestalde, paziente guztiak 18 urte baino zaharragoak izan ziren, 31 urtetik 88 urtera bitarteko adinak behatu zirelarik, eta adinaren mediana 66,0 [56,0;78,0] urtekoa izan zen.

**3. Taula. Pazienteen ezaugarri demografikoak.** Sexuaren arabera paziente kopurua eta ehunekoa, eta adinaren balore zentrala.

Sexua	Ehunekoa (%)	Paziente kopurua (n)
Emakumezkoak	% 41,3	50
Gizonezkoak	% 58,7	71
Totala	% 100	121
<b>Mediana [P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>]</b>		
<b>Adina (urteak)</b>	66,0 [56,0-78,0]	

**6. Irudian** TFD jaso aurretik ea beste tratamendurik jaso zuten deskribatzen da (n=121), non 102 lesiok (% 84,3) aurretik tratamendurik jaso ez zutela aditzera ematen den. Tratamenduren bat jaso zuten lesioei dagokionez: gehienek kortikoide topikoak jaso izan zituzten, zehazki 6 lesiok (% 4,96); 5ek krioterapia (% 4,13), 3k Imikimod (% 2,48), bakar batek TFD (% 0,83), beste batek punch bidezko biopsia (% 0,83) eta 2k tratamendu bat baino gehiago (% 2,48).





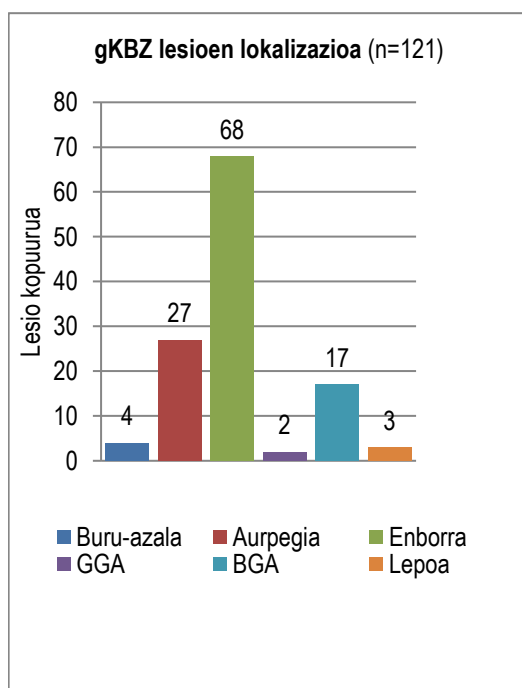
**6. Irudia.** TFDaren aurretik bestelako tratamendurik jaso izanaren edo jaso ez izanaren eta tratamendurik jaso izatekotan, zein tratamendu jaso zuten arabera lesio kopurua.

Lesioen (n=121) kokapenari buruz, **7. Irudian** aditzera ematen denez, 68 lesio (lesioen % 56,2) enborrean agertu ziren. Aurpegian 27 lesio (% 22,3) kokatu ziren, beheko gorputz-adarretan 17 lesio (% 14,0) eta buru-azalean 4 lesio (% 3,31). Bestetik, beste 3 lesio (% 2,48) lepoan azaldu ziren eta gainerako 2 lesioak (% 1,65) goiko gorputz-adarretan.

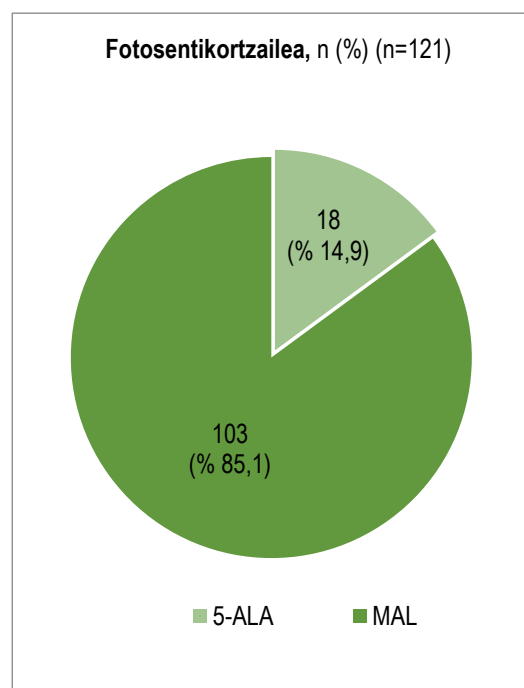
Ikerturiko lesioen tamaina (n=116) 3mm-tik 75mm-ra bitartekoa izan zen, mediana 16,5mm [11,8-25,8] izanik. 5 lesioren tamaina dokumentatuta ez egoteagatik, hauen datuak galdutzat eman ziren, gainerako lesioen datuak erabili zirelarik datu estatistikoak ateratzeko.

TFDaren prozedurarako gehin erabili zen fotosentikortzailea MAL izan zen, zehazki 103 lesiotan (% 85,1), eta gainerako 18 lesioetan (% 14,9) 5-ALA aplikatu zen (**8. Irudia**).

Inkubazio ondorengo fluoreszentziari dagokionez, 48 lesioren datuak ez zeuden dokumentatuta eta gainerako lesioetan (n=73) lortutako fluoreszentzia-mailaren mediana 2.00 [2.00;3.00] izan zen.



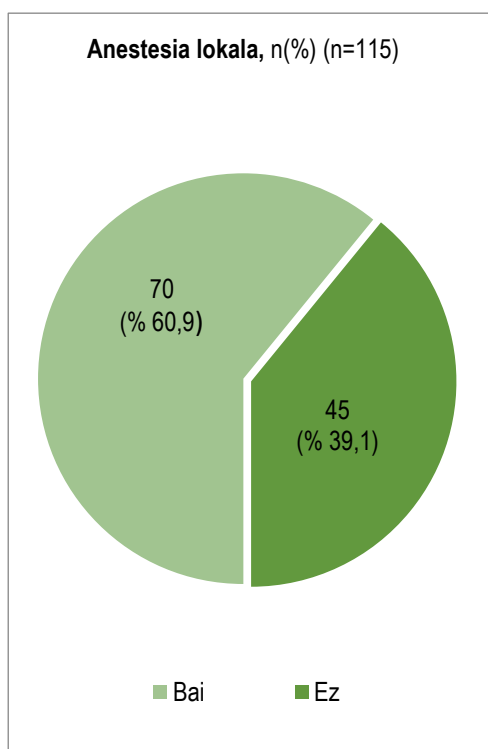
**7. Irudia.** gKBZaren lokalizazioaren arabera lesio kopurua, sei taldeetan multzokatuta egonda: buru-azala, aurpegia, enborra, goiko gorputz-adarrak (GGA), beheko gorputz-adarrak (BGA) eta lepoa.



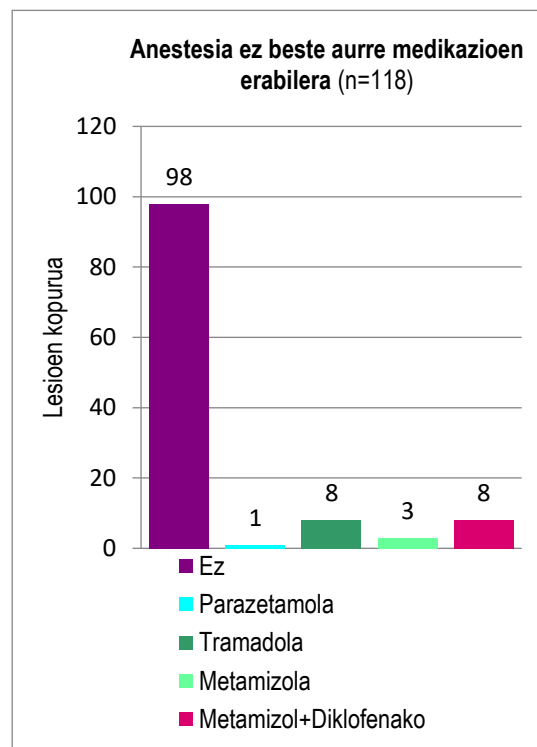
**8. Irudia.** Aplikatutako fotosentikortzailearen arabera lesio kopurua eta ehunekoa.

Aurretik azaldu den moduan, mina eragin kaltegarri nagusia izateagatik ardatz bezala hartu da TFDaren albo ondorioak deskribatzeko orduan. Ildo horretatik, TFD sesioaren aurretik minaren hautematean eragina izan dezaketen beste tratamendurik erabili zen jasotzeari esker, 70 lesioetan (% 60,9an) anestesia lokala aplikatu zela erakutsi da (n=115) (**9. Irudia**).

Horretaz gain, anestesia lokala alde batera utzita, **10. Irudian** ikerturiko pazienteek minaren kontrako bestelako tratamendurik jaso zuten ere bildu da (n=118). Honek aditzera ematen duenez, 98 lesioek (% 83,1) ez zuten bestelako medikaziorik jaso. Dena den, bestelako aurre medikaziorik jaso zutenetan, metamizol eta diklofenako farmakoen arteko konbinazioa eta tramadola izan ziren erabilienak, bi kasuetan 8 lesioen tratamendurako erabili zirelarik (% 6,78).



**9. Irudia.** Anestesia lokalaren aplikazioaren araberako lesio kopurua ea ehunekoa.



**10. Irudia.** Analgesiarako anestesia lokala ez beste aurre medikaziorik jaso izanaren araberako lesio kopurua.

Minaren pertzepzioaren erregistroan ardaztuz, 20 lesioren datuak ezin izan ziren bildu eta gainerako lesioetan (n=101) lortutako min-mailaren mediana 2.00 [0.00;4.00] izan zen, Minaren Eskala Numerikoan “min arin” bezala definitzen delarik.

Azkenik, aurretik aipatutako laginaren eta TFDaren prozeduraren analisi deskriptiboko datu guztiak **4. Taulan** laburbildu dira.

**4. Taula. Laginaren eta TFDaren prozeduraren analisi deskriptiboa.**

	<b>Guztira</b>	<b>N</b>
	<b>N=121</b>	
Sexua		121
Emakumeak	71 (% 58,7)	
Gizonak	52 (% 41,3)	
Adina	66,0 [56,0;78,0]	121
Aurreko tratamendua		121
Bat ere ez	102 (% 84,3)	
Krioterapia	5 (% 4,13)	
Imikimod	3 (% 2,48)	
TFD	1 (% 0,83)	
Kortikoide topikoa	6 (% 4,96)	
Punch-biopsia erauzketa	1 (% 0,83)	
Bat baino gehiago	2 (% 2,48)	
Lesioen kokapena		121
Buru-azala	4 (% 3,31)	
Aurpegia	27 (% 22,3)	
Enborra	68 (% 56,2)	
GGA	2 (% 1,65)	
BGA	17 (% 14,0)	
Lepoa	3 (% 2,48)	
Lesioaren tamaina (mm)	16,5 [11,8;25,8]	116
Fotosentikortzailea:		121
MAL	103 (% 85,1)	
5-ALA	18 (% 14,9)	
Fluoreszentzia	2,00 [2,00;3,00]	73
Anestesia lokala	70 (% 60,9)	115
Aurre medikazioa:		118
Ez	98 (% 83,1)	
Parasetamol	1 (% 0,85)	
Tramadol	8 (% 6,78)	
Metamizol	3 (% 2,54)	
Metamizol+diklofenako	8 (% 6,78)	
Mina (1.sesioa)	2,00 [2,00;2,00]	101

## 4.2. EMAITZAK

### 4.2.1. Tratamenduaren eraginkortasuna

121 lesiotatik lehenengo berrikuspenean 109k (% 90,08) erabateko erantzuna izan zuten eta 12k (% 9,92) erantzun partziala, kasu hauetan lesioen iraunkortasuna baieztatu bait zen; jarraipen-denboraren mediana 6,53 [5,54;6,77] hilabetekoa izan zen. Bestalde, erabateko erantzuna izan zuten 109 lesioetatik 22k (% 18,3) jarraipenean errezidiba izan zuten eta jarraipen-denboraren mediana 17,6 [13,5;21,2] hilabetekoa izan zen. Beraz, terapiari erantzun zion lesioen kopuru totala 87koa (% 71,9) izan zen, jarraipen-denboraren mediana 19,1 [14,1;30,4] hilabetekoa izanik (**5. Taula**).

Bestalde, ikerketako paziente guztiak kontuan hartuta jarraipen-denbora orokorra 18,7 hilabetekoa [10,5;27,1] izan zen, jarraipen-denbora minimoa 2,8 hilabete eta jarraipen-denbora maximoa 120,9 hilabete izanik.

**5. Taula. Lesioen erantzun-klinikoen kopurua eta ehunekoak, eta jarraipen denboraren mediana.**

	Guztira <i>N=121</i>	N	Jarraipen-denbora <i>(hilabeteetan)</i>
Lesioen erantzun-klinikoa:		121	
Erantzun partziala	12 (% 9,92)		6,53 [5,54;6,77]
Errezidiba	22 (% 18,3)		17,6 [13,5;21,2]
Erabateko erantzuna	87 (% 71,9)		19,1 [14,1;30,4]
			18,7 [10,5;27,1]

### 4.2.2. Aldagai pronostikoak

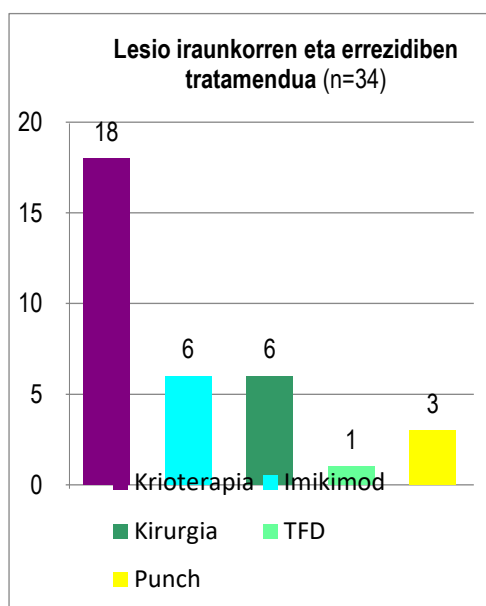
Aztertutako aldagai pronostiko posibleetatik, errezidibari dagokionez, estatistikoki esanguratsuak diren diferentziak lortu ziren sexua ( $p=0,035$ ) eta lesioaren tamainari ( $p=0,026$ ) dagokionez: gizonezkoen proportzioa eta lesioen tamainaren mediana handiagoa da errezidibatu zuten lesioetan. Aztertutako gainerako aldagaietan ez zen desberdintasun esanguratsurik aurkitu (**6. Taula**).

**6. Taula. Errezidiban eragin dezaketen aldagai pronostikoen analisi konparatiboa.**

	<b>Guztira</b>	<b>EZ-Errezidiba</b>	<b>Errezidiba</b>	<b>N</b>	<b>p.overall</b>
	<b>N=121</b>	<b>N=99</b>	<b>N=22</b>		
Sexua:				121	0,035
Emakumeak	71 (% 58,7)	63 (% 63,6)	8 (% 36,4)		
Gizonak	52 (% 41,3)	36 (% 36,4)	14 (% 63,6)		
Adina	66,0 [56,0;78,0]	66,0 [57,0;78,0]	66,0 [54,0;77,2]	121	0,778
Aurreko tratamendua				121	0,721
Bat ere ez	102 (% 84,3)	83 (% 83,8)	19 (% 86,4)		
Krioterapia	5 (% 4,13)	5 (% 5,05)	0		
Imikimod	3 (% 2,48)	2 (% 2,02)	1 (% 4,55)		
TFD	1 (% 0,83)	1 (% 1,01)	0		
Kortikoide topikoa	6 (% 4,96)	5 (% 5,05)	1 (% 4,55)		
Punch-biopsia erauzketa	1 (% 0,83)	2 (% 2,02)	1 (% 4,55)		
Bat baino gehiago	2 (% 2,48)	1 (% 1,01)	0		
Lesioen kokapena:				121	0,431
Buru-azala	4 (% 3,31)	4 (% 4,04)	0		
Aurpegia	27 (% 22,3)	25 (% 25,3)	2 (% 9,09)		
Enborra	68 (% 56,2)	52 (% 52,5)	16 (% 72,7)		
GGA	2 (% 1,65)	2 (% 2,02)	0		
BGA	17 (% 14,0)	13 (% 13,1)	4 (% 18,2)		
Lepoa	3 (% 2,48)	3 (% 3,03)	0		
Lesioaren tamaina (mm)	16,5 [11,8;25,8]	15,0 [10,0;25,0]	20,5 [14,5;30,0]	116	0,026
Fotosentikortzailea:				121	0,318
MAL	103 (% 85,1)	86 (% 86,9)	17 (% 77,3)		
5-ALA	18 (% 14,9)	13 (% 13,1)	5 (% 22,7)		

#### **4.2.3. TFD-aren osteko gKBZ iraunkorren eta errezidiben tratamendua eta erantzun-klinikoa**

gKBZ iraunkorren (n=12) eta errezidiben (n=22) tratamenduari dagokionez, guztiak batera hartuta (n=34), 18 lesio (% 52,9) krioterapiaren bitartez tratatu ziren, 6 lesio imikimod-ekin (% 17,6), beste 6 lesio (% 17,6) kirurgiarekin, lesio bakarra (% 2,93) TFDaren sesio gehigarriekin eta 3 lesio (% 8,82) punch bidezko erauzketarekin (**11. Irudia**). Ildo honetatik, lesio iraunkorren eta errezidiben tratamenduaren ostean, 27 lesiotik 18 lesiok (% 66,67) erabateko erantzuna aurkeztu zuten, 3 lesiok (% 11,1) erantzun partziala, 6 lesio (% 22,2) berragertu egin ziren eta falta diren 7 lesioak ezin izan ziren baloratu pazienteen jarraipen ezagatik.



**11. Irudia.** Lesio iraunkorren eta errezydiben banaketa jasotako tratamenduaren arabera.

Bestalde, **7. Taulan** orain arte deskribatu diren gKBZ iraunkorren eta errezydiben maneui terapeutikoaren analisi deskriptiboko datuak adierazita daude.

**7. Taula. gKBZ iraunkorren eta errezydiben maneui terapeutikoaren analisi deskriptiboa.**

	Guztira	N
	<i>N=34</i>	
Iraunkortasuna/errezidiba tratamendua:		34
Krioterapia	18 (% 52,9)	
Imikimod	6 (% 17,6)	
Kirurgia	6 (% 17,6)	
TFD	1 (% 2,93)	
Punch-biopsia erauzketa	3 (% 8,82)	
Iraunkortasun/errezidiben tratamenduari erantzuna:		27
Erabateko erantzuna	18 (% 66,67)	
Erantzun partziala	3 (% 11,1)	
Errezidiba	6 (% 22,22)	

## **5. EZTABAIDA**

### **5.1.PROFIL KLINIKOA ETA KBZ-AREN EZAUGARRIAK**

GUOan 2009ko urritik 2019ko urrira TFD jaso zuten gKBZ zuten pazienteen gehiengoa emakumezkoak (% 58,7) eta edadetuak izan ziren, adinaren mediana 66 urtekoa izanik. Bibliografiarekin alderatuz, nahiz eta ikusi den KBZdun pazienteen profil-klinikoa gizonezko adintsua dela, gaur egun paziente gazteen intzidentzia igoz doa, batez ere emakumeen artean. Horrek justifikatu dezake gure ikerketako pazienteen profil-klinikoa 60-70 urte inguruko emakumezkoa izatea. Bestalde, zenbait ikerketa epidemiologikok erakutsi dute gKBZ lehenago agertu ohi dela gainerako azpimotekin alderatuz, aurretik esana indartuz.

Lesioen lokalizazioari dagokionez, enborreko kokapena izan da ohikoena; bigarren postuan, aurpegia kokatu delarik, erdeinagarria ez den lesio-kopuruarekin. Behatutako ikerketetan ere enborreko kokapena maizena izan da (19–22).

Ikerturiko lesioen tamainaren mediana 16,5 mmkoa izan da. Hau bat dator Fernández-Guarino eta laguntzaileek (23) egindako atzera begirako behaketa bidezko ikerketarekin, non tratatutako 191 lesioetatik gehiengoa 1-2 cm arteko tartean aurkitzen zen.

### **5.2. ALDAGAI PRONOSTIKOAK**

TFDaren eraginkortasunean eragin dezaketen faktore edota aldagaiak ez daude zehazturik eta literaturan agertzen diren emaitzak kontrajarriak dira; hori dela eta, oraindik ez dago kontsentsurik. Ildo horretatik, KBZen aldaera kliniko, histologiko eta biologikoak eta tratamenduarekiko erantzuna aztertuz, TFDren ekintza mekanismoaren ezagutzan sakontzea eta teknikaren eraginkortasuna hobetzea lor dezakegu. Era beran, tratamenduari erantzuteko probabilitate handiena duten pazienteak hautatzea ahalbidetuko du.

#### **5.2.1. Sexua**

Gure paziente multzoan estatistikoki esanguratsuak diren diferentziak ikusi ziren sexuari dagokionez, gizonezko sexuaren eta errejidiba-arriskuaren artean erlazio bat aurkitu zelarik. Ikerketa gehienek ez dute sexua aldagai pronostikotzat hartzen eta datu



gutxi daude aldagai honek errejidiba-arriskuan izan dezakeen eraginari buruz. Adibide bezala, Garcia-Cazañaak (24) eginiko doktoretza-tesian TFDz tratutako KBZ zituzten 234 gizonezko eta 156 emakume aztertu zituzten, eta ez zuten erlazorik behatu erantzun klinikoaren eta sexuaren artean.

### **5.2.2. Adina**

Gaur egun eztabaidan dagoen aldagaia da. NCCN praktika klinikorako gidetik adinez gaztea izatea ez dute errekkurrentziarako arrisku faktore bezala kontsideratzen (10). Bestalde, Cabete eta laguntzaileek (21) egindako 31 BGen eta 44 gKBZren ikerketan pazienteen adin gaztea errekkurrentziarako arrisku faktore independentea dela egiaztatu zuten. Gure datuei behatuz, ez da estatistikoki esanguratsua suertatu adina. Nahiz eta ikerketarako 31-88 urte bitarteko pazienteak artatu, 40 urtetik beherako pazienteen kopurua txikia izan zen eta honek adinaren eta errejidiben arteko erlazioa aztertzeke orduan oztopo suertatu daiteke.

### **5.2.3. TFDaren aurretik bestelako tratamenduak jasotako lesioak**

Lesioen % 15,7ak aurretik hutsegin zuen tratamendu bat jaso zutela ikusi dugu; gehienek kortikoide topikoa jaso zutelarik. Izan ere, kartzinoma basozelularrean kortikoide topikoen indikazio-eza aski ezaguna den arren, hasierako diagnostiko okerrak, ekzema edo psoriasis itxurako lesio inflamatorio gisa, medikamentu horiek maiz preskribatzea eragiten du. Aurreko tratamendu batek hutsegitea gKBZak tratamenduekiko erresistentziaren adierazle izan daiteke eta hortaz, TFDaren kontrako alborapena. Hori horrela, nahiz eta gure ikerketan aurretik tratamendurik jaso zutenen eta jaso ez zutenen arteko aldea ez den estatistikoki esanguratsua izan, etorkizunean beste ikerketa batzuk egitean, laginketaren orduan ezaugarri hau kontuan hartzea interesgarria iruditzen zaigu.

### **5.2.4. Lesioen lokalizazioa**

Lesioen lokalizazioari dagokionez, enborreko lesioak izan dira errekkurrentzia gehien azaldu dituztenak, baina kokapen desberdinen arteko aldea ez da estatistikoki esanguratsua izan. Literaturan ez dugu aurkitu lesioen kokapenaren eta tratamenduaren erantzunaren arteko loturarik ezartzen duen ikerketarik.

### 5.2.5. Lesioen tamaina

Lesio tamaina errezydiba-arriskuarekin erlazionatzen dela ikusi zen, lesioen tamainaren mediana handiagoa izanik errezydibatu zuten lesioetan.

Honen harira, literaturan irakurritako beste ikerketa batzuetan ere tamaina handiagoa izatea tratamenduak hutsegiteko arrisku faktore estatistikoki esanguratsua izan da. Hauen artean, Horn eta laguntzaileek (25) eginiko aurrera begirako behaketazko ikerketa multizentrikoan ikusi zuten urte beteko jarraipenaren ostean tamaina handiagoko lesioek errekkurentziarako joera handiagoa zeukatela, batez ere >3 cm diametroa zuten lesioek.

Hala ere, beste zenbait ikerketek ez dute ezberdintasunik aurkitu tamainari dagokionez eta gaur egun lesio tamainaren eta errekkurentzia-arriskuaren erlazioa eztabaidagarria da (10,23,24,26). Dena dela, garrantzitsua da kontuan izatea nazioarteko gidetan gomendaturik dagoela TFD azalera handia hartzen duten gKBZetarako.

### 5.2.6. Fotosentikortzailea

Literaturan ageri den bezala, gure ikerketan ere ez da desberdintasun esanguratsurik aurkitu 5-ALA eta MAL fotosentikortzaileen erabileraren artean. Horren adibide da Tarstedt eta laguntzaileek (27) eginiko ikerketa; bertan, ALA-TFD eta MAL-TFDek eraginkortasun berdina dutela frogatu zuten keratosi aktiniko, BG, KBZn eta gKBZaren tratamendurako.

## 5.3.TFD-AREN ERAGINKORTASUNA

Gure datuen analisiaren arabera, GUOan gKBZren tratamenduan TFDarekin lortutako eraginkortasunaren emaitzak hurrengoak dira: Alde batetik, lesioen % 90ak (n=109) erabateko erantzuna izan zuen hasierako berrikuspenean. Aldiz, denbora aurrera joan ahala, 19,1 [14,1;30,4] hilabeteko jarraipen denboran, erabateko erantzunen proportzioa % 71,9ra (n=87) jeitsi zen. Hau errezydiba kopuruak eragindako ondorioa da, lesioen % 20,18ak (n=22) errezydiba izan bait zuen 17,6 [13,5;21,2] hilabetetara.

Literaturarekin alderatuz, gaur egunera arte gKBZren tratamenduan TFDak duen eraginkortasunari buruz argitaratutako ikerketek % 70tik % 90era doazen eraginkortasun-tasak adierazi dituzte, nahiz eta ia ikerketa guztiek jarraipen laburrak

izan (9). Gure ikerketan lorturiko erantzun-tasak bibliografian irakurritakoarekin bat datozela ikusi daiteke.

Arestikoenak aztertuz, Kennedy eta Pottierrek (28) 1992.urtean argitaratutako ikerketan % 79ko erabateko erantzun-tasa lortu zuten ALA topikoz tratatutako 300 gKBZetan.

Hala ere, ikerketa kliniko gehienak MAL fotosentikortzailearekin burutu dira (24). Horien artean, Szeimies eta laguntzaileek (29) entsegu kliniko aleatorizatu burutu zuten MAL-TFDren eraginkortasuna eta emaitza estetikoak ohiko kirurgiarekin alderatzeko urte beteko epean. 100 gKBZri MAL topikoa aplikatu zitzaizen eta hiru hilabetera lortutako erantzun-tasak % 92,2koak izan ziren. Errezidiba-tasari dagokionez, % 9,3koa izan zen urte beteko epean.

Bestetik, Roseboon eta laguntzaileek (20) beraien entsegu kliniko aleatorizatuan MAL-TFDz trataturiko 601 gKBZ lortutako erantzun-tasak % 58koak izan ziren 36 hilabeteke jarraipen-denboraren ondoren. Ildo beretik, Arits eta laguntzaileek (19) burututako 3 urteko jarraipenezko ikerketan 196 pazientetik 52k (% 26) errezidiba aurkeztu zuten.

1 eta 3 urteren osteko jarraipena kontuan hartuta, ikusi daiteke nabarmen jaisten dela TFDrekin lortutako erabateko erantzun-tasa eta aldiz, errezidiba-tasen gorakada eman dela (17). Gaur egun oraindik ez dago argi TFDaren eraginkortasun galera horren zergatia. Hau argitzeko helburuz, Hoogedoorn eta laguntzaileek (30) tratamenduaren porrota eta azterketa histologikoaren azpi-diagnostikoaren arteko lotura aztertu nahi izan zuten. Horretarako, baieztapen histologikoa zuten 503 gKBZ aztertu zituzten. Tumoreen % 9 an errezidiba histologikoa baieztatu zen eta hauetatik ia erdiak KBZ azpimota mixtoa erakutsi zuten azterketa anatomopatologikoan, azpimota erasokorragoa hain zuzen ere. Hori horrela, hurrengo planteatu zuten: ea antzeman ez zen azpimota erasokorrago bat jada existitzen zen lehen biopsia garaian edota hazkunde patroia denborarekin aldatu zen.

Gure ikerketaren kasuan, iraunkortasunen eta errezidiben zehaztapena agerpen klinikoetan oinarritu da, baieztapen histologikorik gabe eta beraz, ezin izan dugu aurrekoa ikertu. Ildo horretatik, etorkizuneko ikerketetan baliotsua izan daiteke lesioen hasierako biopsiak hartzeaz gain, jarraipenean zeharrekoak eta tratamenduaren porrota

edota errekkurentziak ematen diren momentuko biopsiak eskuratzea. Era berean, gKBZ diagnostikatuz gero, azterketa histopatologiko zabalago batek (adibidez, biopsia baten sekzio sakonagoekin) agian osagai erasokorrago bat presente zela baieztatu dezake.

Beste alde batetik, hainbat konparaziozko ikerketa burutu dira TFD eta gainerako aukera terapeutikoen artean. Orainsu argitaratu den Wang eta laguntzaileen (31) metaanaliak TFDaren eraginkortasuna, segurtasuna eta emaitza kosmetikoak konparatzen ditu beste tratamenduekiko, KBZ primarioari dagokionez. 1583 paziente biltzen dituen 8 ikerketa jasotzen ditu eta ondorioztatu zuten TFD KBZ tratatzeko metodo erabilgarria dela; plazeboa baino eraginkorragoa dela ikusi zen, eta krioterapia eta tratamendu farmakologiko topiko desberdinen (imikimod eta 5-FU) antzeko eraginkortasuna duela. Era berean, eszizio kirurgikoa baino eraginkortasun baxuagoa aurkeztu zuen arren, emaitza kosmetiko hobek aurkezten ditu TFDk, bai kirurgiarekiko eta baita beste tratamenduekiko.

Guzti hau kontutan izanik, KBZaren maneiu klinikorako azken gidek TFD I ebidentzia-mailarekin gomendatzen dute, A gomendio-indarrez, gKBZaren tratamendurako. Era berean, MAL eta ALA bidezko TFD topikoa eztabaidaezinezko balioa duen teknika bihurtu da KBZren tratamenduan eta zenbait gaixorentzako alternatiba terapeutiko erakargarria (24).

#### **5.4. TFD-AREN ABANTAILAK ETA MUGAK**

TFDk eskaintzen dituen abantaila nagusiak hurrengoak dira: prozedura terapeutiko ez-inbaditzailea da, ez dauka eragin kaltegarri sistemikorik eta orokorrean ondo onartzen den terapia da. gKBZaren tratamendurako erantzun-tasa altuak eskaintzen ditu, terapia nahi beste alditan errepikatzeko aukera dago eta bestelako terapiekin konbinatu daiteke. Kirurgia baztertzen duten edota arrisku kirurgiko altua duten pazienteetan tratamendu alternatibo gisa erabili daiteke. Era berean, azalera handia hartzen duten lesioetarako aukera ona da, baita lesio anitzetarako ere, kartzinoma basozelular anitzen sindromeak barne, eta emaitza kosmetiko paregabeak eskaintzen ditu (14,24). Emaitza kosmetikoak garrantzitsuak dira batez ere estetikoki sentikorrak diren larruazal guneetarako, sendaketa kirurgiko zaila duten kokapenetarako, eta orbainketarako

zailtasunak dituzten pazienteetan. Horretaz gain, paziente gazteen intzidentzia gorakada dela eta kontuan izateko abantaila da.

Onura ugari izan arren, TFDk zenbait muga aurkezten ditu, garrantzitsuenak: argiztapen prozesuan zeharreko mina, fotosentikortzailearen eta argiaren barneratzeko eta sakoneratzeko gaitasun mugatua, eta lesioen iraunkortasun edota errepikapenerako arriskua (24,32).

Gure ikerketari dagokionez, pazienteen gehiengoak min arina nabaritu zuten, mediana 2,00koa izanik, eta kasu batean ere ez zen terapia uzteko arrazoi nahikoa izan. Baina, mina baloratzeko orduan, kontuan eduki behar da pazienteen % 60,9ak terapia aurretik anestesia lokala jaso zutela eta beste % 16,9ak mina kentzeko aurre medikazioen bat. Beraz, honako hauek mina aztertzeko kontrako alborapentzat joka dezakete. Hala ere, datu hauek ikusirik pentsa liteke mina saihestu daitekeen eragin kaltegarria dela, hein batean.

TFD osteko lesio iraunkorren edo errejidiben kasuan posible da TFD ziklo gehiago aplikatzea edota bestelako terapia batekin konbinatzea (13,24). Gure ikerketan, gKBZ iraunkorren eta errejidiben tratamendurako krioterapia, imikimod topikoa, kirurgia, TFDaren sesio gehigarriak eta punch bidezko erauzketa burutu ziren, % 62,1ak erabateko erantzuna aurkeztu zuelarik.

## **5.5. IKERKETA HONEN MUGAK**

Batetik aipatu behar da, ikerketa egin aurretik ez genuela kalkulatu emaitza esanguratsuak lortzeko behar genuen lagin tamaina minimoa. Hala ere, gure ustean, aztertutako laginaren tamaina ez da arbuigarria izan.

Horretaz aparte, gurea atzera begirako ikerketa izanda, zenbait aldagaien datuak ez zeuden historia kliniko elektronikoan jasota. Gainera, jarraipenean zehar galdutako pazienteen datuak faltan izan ditugu eta ez dugu hauek lortzeko aukerarik izan. Gauzak horrela, aldagai bakoitzean eskuratu ahal izan ditugun datuak analizatu ditugu eta  $n$ -a beraz aldakorra izan da. Edonola ere, atzera begirako ikerketa izateak ere bere abantailak ditu, merkea suertatzen delarik eta burutzeko erraztasunagatik. Hala, datu-basearen aldagaiak kontuan hartuz, hemendik aurrera artatutako paziente guztien

datuak bilduz, diseinu bera jarraituz etorkizunean kalitate handiagoko ikerketa egin daiteke.

Bestalde, gure ikerketarako 10 urtetan zehar artatutako pazienteen informazio jaso dugu eta paziente hauen jarraipen denbora mugatua izan da. Ildo horretatik, TFDaren osteko jarraipen luzeagoak honen epe luzerako eraginkortasuna hobeto zehazteko funtsezkoa denez, etorkizuneko ikerketetan gauzatutako jarraipena handiagoa izatea proposatzen dugu.

Azkenik aipatu, beste TFDaren eginkortasunari buruzko ikerketa askoren heterogeneotasuna hain nabarmena izan da non hauekin alderaketa egitea eragotzita egon den. Alde batetik, ikerketa batzuetan gauzatutako prozedurak desberdinak izan dira (erabilitako fotosentikortzailea, inkubazio-denbora, irradiazioa, sesio-kopurua...). Bestalde, beste ikerketa batzuk metodologia desberdina erabiltzeaz gain, TFDaren eraginkortasuna zehazteko erabili duten definizioa desberdina izan da.

## **6. ONDORIOAK**

Ikerketa honetan, 2009ko urritik 2019ko abendura GUOko ohiko praktika klinikoa TFDak gKBZ tratatzeko prozedura eraginkorra dela erakutsi du, terapiari erantzuten dioten lesio totalen portzentaia % 71,9koa izanik eta errejidiba portzentaia % 18,3koa. GUOan tratatutako paziente gehienak emakumezkoak eta adinekoak dira. Eraginkortasunean eragina izan dezaketen aldagaien artean, gizonezkoa izatea ( $p=0,035$ ) eta lesio tamaina handiagoa izana ( $p=0,026$ ) errejidiba-arriskuarekin erlazionatzen direla ikusi da. Aztertutako gainerako aldagaietan, ordea, ez da desberdintasun estatistiko esanguratsurik aurkitu. Azkenik, GUOan lortutako emaitzak bibliografiarekin alderatzeko zailtasunak egon dira ikerketen heterogeneotasuna dela. Hala ere, badirudi lortutako emaitzak bat datozela literaturarekin, TFD lehen aukerako tratamendua dela frogatuz, bereziki estetikoki sentikorrek diren larruazal guneetan kokaturiko lesioetan, azalera handia dutenetan edota lesio anizkoitzak dituzten pazienteen kasuetan.

Emaitza guztiak kontuan hartuta, etorkizunean TFDaren eraginkortasunari buruzko ikerketa gehiago egiteko bidea zabalik uzten dugu.

## **7. INTERES-GATAZKAK**

Ikerketa honen parte-hartzaileek aitortzen dute ez dutela ikerketa hau gauzatzeko inolako finantziaketa-laguntzarik jaso, ezta ikerketaren emaitzak alboratu dezakeen inolako interes-gatazkarik.

## 8. ERREFERENTZIA BIBLIOGRAFIKOAK

1. Sehgal VN, Chatterjee K, Pandhi D, Khurana A. Basal Cell Carcinoma: Pathophysiology. 2014;(November 2017).
2. Darias Domínguez C, Garrido Celis J. Carcinoma basocelular. Un reto actual para el dermatólogo. *Rev Médica Electrónica*. 2018;40(1):172–82.
3. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019;80(2):303–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.060>
4. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med*. 2015;88(2):167–79.
5. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019;118:10–34.
6. Tanese K. Diagnosis and management of basal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2021 Mar 29];20(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30741348/>
7. Tejera-vaquerizo A, Descalzo-gallego MA, Otero-rivas MM. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España : revisión sistemática y metaanálisis. 2016;107(4).
8. Lai V, Cranwell W, Sinclair R. Epidemiology of skin cancer in the mature patient. *Clin Dermatol* [Internet]. 2018;36(2):167–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.10.008>
9. Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(1):13–24.
10. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. NCCN Guidelines Version 1.2018 Panel Members Basal Cell Skin Cancer. *Natl Compr Cancer Netw*. 2018;
11. Wozniak-Rito A, Zalaudek I, Rudnicka L. Dermoscopy of basal cell carcinoma.




- Clin Exp Dermatol. 2018;43(3):241–7.
12. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Giordano CN, Barker CA, Mori S, et al. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019;80(2):321–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.083>
  13. Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):245–60.
  14. Redondo-Bellón, Pedro Sánchez Viera M. *Terapia Fotodinámica*. Laboratori. Grupo saned, editor. Madrid: EDI complet; 2007.
  15. Morton CA, Szeimies RM, Basset-Seguin N, Calzavara-Pinton P, Gilaberte Y, Hædersdal M, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications – actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019;33(12):2225–38.
  16. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(4):250–81.
  17. de Albuquerque IO, Nunes J, Figueiró Longo JP, Muehlmann LA, Azevedo RB. Photodynamic therapy in superficial basal cell carcinoma treatment. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2019;27(November 2018):428–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.07.017>
  18. Ibbotson SH, Wong TH, Morton CA, Collier NJ, Haylett A, McKenna KE, et al. Adverse effects of topical photodynamic therapy: a consensus review and approach to management. *Br J Dermatol*. 2019;180(4):715–29.
  19. Arits AHMM, Mosterd K, Essers BAB, Spoorenberg E, Sommer A, De Rooij MJM, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: A single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):647–54.
  20. Roozeboom MH, Arits AHMM, Mosterd K, Sommer A, Essers BAB, de Rooij

- MJM, et al. Three-Year Follow-Up Results of Photodynamic Therapy vs. Imiquimod vs. Fluorouracil for Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma: A Single-Blind, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2016;136(8):1568–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.03.043>
21. Cabete J, Rafael M, Cravo M, Moura C, Sachse F, Pecegueiro M. Long-term recurrence of nonmelanoma skin cancer after topical methylaminolevulinate photodynamic therapy in a dermato-oncology department. *An Bras Dermatol*. 2015;90(6):846–50.
  22. Alique-García S, Company-Quiroga J, Sánchez Campos A, Hernández Núñez A, Borbujo J. Treatment of superficial basal cell carcinoma with photodynamic therapy. Observational study in 22 patients with 5-aminolaevulinic acid and methyl aminolaevulinate. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2019;26(March):190–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.03.018>
  23. Fernández-Guarino M, Harto A, Pérez-García B, Royuela A, Jaén P. Six Years of Experience in Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma: Results and Fluorescence Diagnosis from 191 Lesions. *J Skin Cancer*. 2014;2014.
  24. Gracia-Cazaña T. Resistencias del carcinoma basocelular a la terapia fotodinámica con metilaminolevulinato. Universidad de Zaragoza; 2018.
  25. Horn M, Wolf P, Wulf HC, Warloe T, Fritsch C, Rhodes LE, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol*. 2003;149(6):1242–9.
  26. Aguilar-Bernier M, Rodríguez-Barón D, Rivas-Ruiz F, Segura-Palacios JM, de Troya Martín M. Long-term efficacy of photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in treating Bowen's disease in clinical practice: A retrospective cohort study (2006-2017). *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019 Feb;
  27. Tarstedt M, Gillstedt M, Wennberg Larkö AM, Paoli J. Aminolevulinic acid and methyl aminolevulinate equally effective in topical photodynamic therapy

- for non-melanoma skin cancers. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30(3):420–3.
28. Kennedy JC, Pottier RH. New trends in photobiology. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B Biol*. 1992;14(4):275–92.
  29. Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, Rubel D, Frambach Y, De Berker D, et al. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2008;22(11):1302–11.
  30. Hoogedoorn L, Hendriks JCM, Knuiman GJ, Blokx WAM, van de Kerkhof PCM, van Erp PEJ, et al. Treatment failure in superficial basal cell carcinoma following treatment with photodynamic therapy: is this a result of underdiagnosis? *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(1):e50–2.
  31. Wang BC, Fu C, Qin L, Zeng XY, Liu Q. Photodynamic therapy with methyl-5-aminolevulinate for basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2020;29(November 2019):101667. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101667>
  32. Lucena SR, Salazar N, Gracia-Cazaña T, Zamarrón A, González S, Juarranz Á, et al. Combined treatments with photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):25912–33.

## 2. Eranskina. TFD egin aurretik pazienteek sinatu beharreko baimen informatua.

 <p><b>Osakidetza</b> OSI EZKERRALDEA ENKARTERRI CRUCES HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES</p>	1. abizena : 2. abizena : Izena : Jaiotze-data: Adina :
<p><b>TERAPIA FOTODINAMIKOA EGITEKO BAIMEN INFORMATUA</b></p>	IKK <input type="text"/> HISTORIA ZK. <input type="text"/>
<p><b>B.I. DATA:</b> <span style="float: right;"><b>ZERBITZUA: DERMATOLOGIA</b></span></p>	
<p><b>A. Informazioa ematen dizun medikuaren izena:</b></p>	<p><b>Zerbitzua- Unitatea:</b></p>
<p><b>B. ZER EGINGO DIZUGU?</b>        Teknika honen bidez, larrazaleko minbizia edo minbizi-aurrekoa desagerrarazi nahi dugu. Tratamendu honetan, argiarekiko sentikorrek diren substantziak aplikatzen dira, eta, ondoren, irradiatu egiten da, normalean argi ikusgaiz, lesioa suntsitu ahal izateko. Substantzia aplikatu ondoren, badakit irradiazioa emango didatela argi ikusgaiz, nahiz eta laser moduko argi-iturriak ere erabili ahal izango diren, medikuak esandako denboran. Tratamendu-aldian, beharrezkoa izan daiteke anestesia ematea, eta horrek ekar litzakeen arriskuen berri eman didate. Eguzki-esposizioetik babestu behar da, agintzen den denboran.</p>	
<p><b>Aukerak:</b> Zeure kasuan, uste dugu hauxe dela tratamendurik egokiena, beste kasuren batean bestelako aukerak egon litezkeen arren: kirurgia, kriokirurgia, immunoterapia topikoa, etab. Medikuarekin hitz egin ahal izan dut horietaz. Informazioa jaso dut tratamendua ez jasotzeak izan ditzakeen ondorioez</p>	
<p><b>C.- ARRISKUAK.</b>        Ulertzen dut, tratamendu egokia aukeratu eta behar bezala gauzatu arren, nahi ez diren ondorioak agertu ahal direla: min lokala, hantura tratatutako zonaren inguruan, babak, nekrosiak, ukipen-ekzema eta infekzioak. Substantzia sensibilizatzaileak aplikatu diren zonetan, baliteke eguzki-argiarekiko sentikortasuna areagotzea. Esango dizute horrek zenbat iraungo duen.</p>	
<p>Dena dela, edozein konplikazio sortzen bada, zaude ziur ospitaleko bitarteko mediko guztiak prest daudela konpontzen saiatzeko.</p>	
<p><i>Zure egoera pertsonal zehatzerekin lotutako arriskuak:</i>        .....        .....</p>	
<p>Dokumentu hau sinatu aurretik, informazio gehiago nahi edo zalantzarik izanez gero, ez izan galdetzeko beldurrik. Kontsultan bertan edo miaketaren egunean egin dezakezu.</p>	
<p><b>D. BAIMEN GEHIGARRIA</b>        Erabiliko dugun teknika baliaigarria izan daiteke beste osasun-langile batzuen irakaskuntza- eta ikerkuntza-jarduerarako; horregatik, baimena eskatzen dizugu informazio hau helburu horiekin erabiltzeko. Zure datu pertsonalak ez dira inola ere agertuko</p>	
<p><b>E. ADIERAZTEN DUT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikuek tratamendu honen abantailei eta eragozpenei buruzko <u>informazioa eman dit</u>, eta nire baimena edozein unetan baliogabetu dezakedala ere jakinarazi dit.</li> <li>• Emandako informazioa <u>ulertu dut</u>, eta egokitzat jo ditudan galdera guztiak egin ahal izan ditut.</li> </ul>	
<p>ONDORIOZ, <input type="checkbox"/> PROZEDURA EGITEKO BAIMENA EMATEN DUT  <input type="checkbox"/> BAI ETA TRATAMENDUA IRAKASKUNTZAKO EDO IKERKUNTZAKO HELBURUEKIN ERABILTEKO ERE</p>	
<p>Pazientearen sinadura</p>	<p>Mediku eskatzaile eta/edo egile arduradunaren sinadura</p>
<p style="text-align: right;">Izena(k):</p>	
<p>LEGEZKO ORDEZKARIA (pazienteak ezintasuna izanez gero):        Jn./And.</p>	<p>NAN</p>
<p>Ahaidetasuna (aita, ama, tutorea, e.a.):</p>	<p>Sinadura:</p>
<p style="text-align: right;">1. berrik. -20/04 <span style="float: right;"><b>5</b></span></p>	

