



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Papel da radioterapia como opção terapêutica à exenteração no carcinoma basocelular com invasão orbitária**

**Alleyrand Sergio Ramos Medeiros**

**Salvador (Bahia)**  
**Março, 2016**

Universidade Federal da Bahia  
Sistema de Bibliotecas  
Bibliotheca Gonçalo Moniz – Memória da Saúde Brasileira

M488 Medeiros, Alleyrand Sergio.

Papel da radioterapia como opção terapêutica à exenteração no carcinoma basocelular com invasão orbitária / Alleyrand Sergio Medeiros. – 2016.

22 fl. ; il.

Orientador: Prof. Eduardo Ferrari Marback.

Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2016.

1. Carcinoma basocelular. 2. Radioterapia. 3. Exenteração orbitária.  
I. Marback, Eduardo Ferrari. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616-006.6



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Papel da radioterapia como opção terapêutica à exenteração no carcinoma basocelular com invasão orbitária**

**Alleyrand Sergio Ramos Medeiros**

Professor orientador: Eduardo Ferrari Marback

Monografia do Componente Curricular MED-B51/2015.1, como pré-requisito parcial à avaliação desse conteúdo curricular da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**Salvador (Bahia)**  
**Março, 2016**

**Monografia:** *Papel da radioterapia como opção terapêutica à exenteração no carcinoma basocelular com invasão orbitária.*

Professor orientador: Eduardo Ferrari Marback

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Eduardo Ferrari Marback** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Paulo Afonso Batista Santos**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Selma Alves Valente do Amaral Lopes**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Membro suplente

**Telma Sumie Masuko**, professora do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em 30 de maio de 2016.

Art 2º - O alvo de toda a atenção do médico é a saúde do ser humano , em benefício da qual , deverá agir com o máximo de zelo e o melhor da sua capacidade profissional

Art 5º - O médico deve aprimorar continuamente seus conhecimentos e usar o melhor progresso científico em benefício do paciente.

Código de Ética Médica

O melhor médico não é o que trata as complicações. O melhor médico é o que evita complicações.  
Mac-Inthosc.

À todos os meus professores, pois aqueles que corrigem meus erros estão mais perto de Deus.

## **EQUIPE**

- Alleyrand Sergio Ramos Medeiros, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.  
Correio-e: alleyrand@uol.com.br
- Professor orientador: Eduardo Ferrari Marback Correio-e:  
eduardomarback@uol.com.br

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Eduardo Ferrari Marback**, aquele que corrige os meus erros está mais perto de Deus. Que me guiou na escuridão e apesar de todas as adversidades nunca se furtou para me ajudar e nem me abandonou.
- ◆ À banca examinadora professores Paulo Afonso Batista Santos, Selma Alves Valente do Amaral e Telma Sumie Masuko
- ◆ À minha esposa Sandra, aos meus filhos Rafaela, Thiago, Iuri e Hugo.
- ◆ À minha família.
- ◆ Aos meus professores que me ensinaram tudo que eu sei e mais importante a como enfrentar e resolver os novos problemas que aparecerem.
- ◆ A amiga Jamilly Trindade Souza, pelas correções dos erros de português.



## **SUMÁRIO**

## **SUMÁRIO**

## **SUMÁRIO**

<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>2</b>
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS</b>	<b>3</b>
<b>RESUMO</b>	<b>4</b>
<b>I. INTRODUÇÃO</b>	<b>5</b>
<b>II. OBJETIVO</b>	<b>7</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>8</b>
<b>III.I. RADIOTERAPIA</b>	<b>8</b>
<b>III.II. CARCINOMA BASOCELULAR</b>	<b>9</b>
<b>III.III. TRATAMENTO COM RADIOTERAPIA</b>	<b>9</b>
<b>III.IV. EXENTERAÇÃO DO CARCINOMA BASOCELULAR</b>	<b>10</b>
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>11</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>12</b>

<b>VI. DISCUSSÃO</b>	15
<b>VII. CONCLUSÃO</b>	17
<b>VIII. SUMMARY</b>	18
<b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	19
<b>X. ANEXOS</b>	21

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

### **FIGURA**

FIGURA I. Fluxograma da seleção dos artigos nas bases de dados	16
--	----

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>CBC</b>	Carcinoma basocelular
<b>BVS</b>	Biblioteca Virtual de Saúde
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>RNM</b>	Ressonância nuclear magnética
<b>RTC</b>	Radioterapia tridimensional conformacional
<b>IMRT</b>	Terapia com radiação de intensidade modulada
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>IMBECS</b>	The Intergovernmental Marine Bioenergy with Carbon Sequestration
<b>CAPES</b>	Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior
<b>BCC</b>	Blind carbon copy
<b>VHL</b>	Virtual Health Library
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>PUBMED</b>	Public Medical Literature and Retrieval System Online
<b>MEDLINE</b>	Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica
<b>BIREME</b>	Biblioteca Regional de Medicina
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

## RESUMO

**Introdução:** o carcinoma basocelular (CBC) é uma neoplasia cutânea maligna capaz de destruição extensa de tecidos. Os locais comuns de acometimento são a cabeça, o pescoço e as pálpebras. A modalidade ideal de tratamento para o CBC é a excisão cirúrgica da lesão com monitoramento microscópico de suas margens, também conhecida como microcirurgia de Mohs. Outras modalidades terapêuticas, como a radioterapia, são opções consideradas principalmente pela morbidade cirúrgica e na impossibilidade de realizar a mesma. No entanto, existem dúvidas sobre o benefício da radioterapia primária no tratamento de CBC. O objetivo desse trabalho foi avaliar o papel da radioterapia como opção terapêutica à exenteração do CBC com invasão orbitária. **Métodos:** revisão sistemática da literatura nas bases MEDLINE e integradas do BIREME e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), utilizando os termos basal cell carcinoma, radiotherapy e orbit exenteration. Foram incluídos trabalhos sem limite de data, com texto completo disponível através da rede CAPES e em idioma português ou inglês. **Resultados:** Foram identificados 13 artigos no MEDLINE e 27 na BVS. Desses, foram selecionados nove artigos para avaliação, sendo a maioria deles descrição de série de casos. Houve poucos dados sobre o uso de radioterapia em pacientes com CBC com invasão de órbita e não há trabalhos bem desenhados comparando essa técnica com exenteração. Entre as séries avaliadas o tamanho amostral foi outra importante limitação para avaliação de qualquer possível benefício ou malefício da radioterapia. Apenas um ensaio clínico randomizado comparando radioterapia com excisão cirúrgica em pacientes com CBC em face sem tratamento prévio, encontrou uma maior taxa de falha terapêutica (recorrência da lesão e evolução do tumor) nos pacientes tratados com radioterapia quando comparado com excisão cirúrgica. A taxa de falha terapêutica em quatro anos foi de 0,7% para o grupo tratado com cirurgia (IC95% 0,1 - 3,9%) e 7,5% para os pacientes do grupo radioterapia (IC95% 4,2 - 13,1%). Em uma coorte retrospectiva a dose total de radiação não esteve associada com recorrência de lesão após 10 anos de seguimento, mas sim com deformidades oculares. Entre as séries que acompanharam os pacientes a taxa livre de lesão nos pacientes tratados com radioterapia foi de cerca de 90% em cinco a dez anos de seguimento. **Conclusões:** Os dados fornecidos pelas séries são insuficientes para concluir sobre recorrência da lesão comparando radioterapia com exenteração. Os resultados fornecidos pelas séries utilizando radioterapia em relação à recorrência da lesão sugerem uma taxa livre de tumor em torno de 90% em cinco anos de seguimento, apesar de um ensaio clínico comparando cirurgia e radioterapia ter encontrado uma taxa de recorrência maior no pacientes tratados com radioterapia. Novos ensaios clínicos randomizados são necessários para avaliar o uso dessas duas terapêuticas em pacientes com CBC com invasão de órbita. **Palavras-chaves:** 1. Carcinoma basocelular; 2. Radioterapia; 3. Exenteração orbitária; 4. pálpebra.

## I – INTRODUÇÃO

A radioterapia é uma técnica utilizada em metade dos pacientes com câncer, sendo cada vez maior o número de pessoas que obtiveram sucesso terapêutico com este tratamento. Para muitos pacientes, é um método bastante eficaz, fazendo com que o tumor desapareça e a doença fique controlada, ou até mesmo curada. Quando não é possível obter a cura, a radioterapia pode contribuir para a melhoria da qualidade de vida. Isso porque as aplicações diminuem o tamanho do tumor, o que alivia a pressão, reduz hemorragias, dores e outros sintomas, proporcionando alívio aos pacientes (1).

O tratamento consiste em expor os tecidos à irradiação e esta leva à morte celular por vários mecanismos, desde a inativação de sistemas vitais para a célula até sua incapacidade de reprodução. A sua utilização como opção à exenteração nos casos de carcinoma basocelular com invasão orbitária reduz expressivamente a morbidade(1).

De todas as lesões palpebrais malignas, 90% são carcinomas basocelulares. A pálpebra inferior é a área de envolvimento primário em mais de 70% dos casos, em seguida o canto medial, pálpebra superior e canto lateral. Caracteristicamente, os carcinomas basocelulares são tumores de baixa capacidade para gerar metástases, com uma grande tendência a recorrência(2).

Carcinomas basocelulares perioculares são tratados por uma grande variedade de métodos. A excisão cirúrgica, criocirurgia, curetagem com eletrodissecção, radioterapia e cirurgia de Mohs, todos com suas vantagens e desvantagens, com alguns métodos chegando a taxa de cura de 90% em cinco anos (3). Todavia, os tumores recorrentes são mais agressivos e tornam-se progressivamente mais difíceis de tratamento, principalmente para aqueles após radiação e localizados no canto medial(1)e

A lesão recorrente após qualquer tipo de tratamento, tem maior risco de nova recorrência(1). Isso foi observado, principalmente em pacientes com carcinoma basocelular que receberam terapia de radiação como sua principal forma de tratamento(2). A taxa de recorrência foi alta e a agressividade do tumor também aumentou de forma considerável(2,3). Tumores nesta área devem, portanto, ser tratados através de uma técnica que permite amostragem de tecido, a fim de avaliar a adequação do tratamento, com o objetivo completa extirpação do tumor(2).

O tratamento ocular visa a conservação do olho com visão útil tanto quanto possível, com o menor risco à vida do paciente. A radiação ionizante tem alta eficácia no tratamento de lesões tumorais nessa região, entretanto pode danificar o tecido normal circunvizinho. É necessário uma dose suficientemente alta de radiação para o tumor e mínima para os tecidos adjacentes(2).

A terapia de radiação aproveita a energia criada quando elétrons, prótons e nêutrons interagem uns com os outros. A radiação pode estar sob a forma de partículas e de ondas eletromagnéticas. Os aceleradores lineares são usados para a produção de radiação. Além disso, o decaimento radioativo do

isótopo pode gerar radiação. O decaimento radioativo é o processo utilizado em máquinas de cobalto-60, radioterapia gama e braquiterapia. A radiação interage com o DNA, resultando em quebras de cadeia dupla ou alterações de pares de base, prejudicando a capacidade de uma célula para regenerar e duplicar. Prótons e nêutrons têm maior eficácia biológica de fótons que elétrons. Vários parâmetros de tratamento, tais como área exposta, dose total e fracionamento, influenciam nos efeitos teciduais. O tamanho da dose fracionada ( $> 200$  cGy) está associada a uma maior tendência para efeitos colaterais, tais como olho seco, catarata, e neuropatia óptica(1).

Tecidos normais variam muito em sua tolerância à radiação externa. Técnicas de teleterapia incluem a terapia de feixe externo convencional, terapia conformacional tridimensional, radioterapia de intensidade modulada, radiocirurgia estereotáxica, radiocirurgia com raios gama. Com as melhorias crescentes nas técnicas de imagem radiográfica e melhor compreensão dos efeitos da radiação sobre os tecidos ao nível molecular, será possível ajustar uma dose terapêutica mínima de radiação, minimizando os danos aos tecidos normais vizinhos(1).

## **II. – OBJETIVO**

### **Geral**

Avaliar o uso da radioterapia primária como opção à exenteração em casos de carcinoma basocelular com invasão orbitária.

### III. - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### III.I. - RADIOTERAPIA

A radioatividade foi descrita em 1890 e os raios X começaram a ser utilizados em 1895, com trabalhos posteriores encontrando propriedades terapêuticas para o uso da radiação. O tratamento de neoplasias com radioterapia começou a ser usada em 1897. Logo depois, o conceito de braquiterapia foi desenvolvido, quando o rádio começou a ser implantado em tumores com objetivo terapêutico. Na década de 1920, máquinas de raios-X de baixa tensão foram construídas para o tratamento de tumores(1).

Em 1953 a radioterapia externa foi aperfeiçoada com o desenvolvimento de aceleradores lineares (linacs) que eram capazes de produzir megavoltagem e raios-X com base em um feixes de fótons usando microondas pulsadas e um canhão de elétrons. Com a melhoria das técnicas de imagem radiográfica, tais como tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM), a radioterapia conformacional foi desenvolvida. Modificações posteriores nos aparelhos e na intensidade de radiação permitiram o desenvolvimento de técnicas com capacidade de concentrar uma dose terapêutica mínima, localizada de modo a reduzir os danos as estruturas circundantes fora da região de lesão. Alguns desses aperfeiçoamentos como a radioterapia tridimensional conformacional (RTC -3D), a terapia com radiação de intensidade modulada (IMRT), a radiocirurgia estereotáxica e a terapia carregada de partículas permitiram grande avanço da radioterapia como forma de tratamento de lesões malignas ou como tratamento coadjuvante a cirurgia(1).

As características únicas de um elemento químico são determinadas por sua estrutura atômica, o número e a configuração de elétrons, prótons e nêutrons. A terapia de radiação utiliza-se da energia criada pela interação de elétrons, prótons e nêutrons. Esta energia pode quebrar ligações químicas e criar íons como radicais de oxigênio. A natureza dual da radiação pode ser na forma de ondas eletromagnéticas, partículas, ou em ambos. A radiação eletromagnética ou radiação por fótons, tem um amplo espectro de comprimentos de onda, que varia de 107 m (ondas de rádio) a 10-13 m (raios-X de alta energia). A energia é propagada à velocidade da luz ( $c$ ), com a frequência ( $\nu$ ) e comprimento de onda ( $\lambda$ ) sendo inversamente relacionados:  $c = \nu\lambda$ . Aceleradores lineares podem produzir feixes de fótons com comprimentos de onda gama de 10-11 m ou 10-13 m(1).

Quando os tumores são mais profundos ou a pele tem de ser poupada, o feixe de elétrons do acelerador linear é dirigido com base em uma baixa energia e um modo estável de direcionamento da radiação. Três diferentes tipos de radiação podem ser emitidas a partir do núcleo durante esse processo: partículas  $\alpha$  com uma carga (núcleo de hélio) de valor positivo, partículas  $\beta$  com uma carga negativa (elétrons), e raios  $\gamma$  sem carga elétrica. O decaimento radioativo é o processo utilizado em máquinas de

cobalto-60, radioterapia com raios gama e braquiterapia(1). Radiação ionizante e radiação não- ionizante tem efeitos ionizantes e não-ionizantes sobre os tecidos. Os íons são criados quando uma partícula atômica ou fótons atinge outro átomo, resultando na perda de elétrons, ou quebra do núcleo com liberação de prótons e nêutrons que irão interagir com o DNA, resultando em quebras de cadeia simples, quebras de cadeia dupla, ou alterações de pares de bases, interferindo nos mecanismos de regeneração e duplicação celulares. Efeitos não-ionizante causam excitação dos elétrons da camada externa de um átomo e possuem menor aplicabilidade clínica(1).

### III.II. - CARCINOMA BASOCELULAR

O carcinoma basocelular (CBC) é o tumor mais comum da região orbital com potencial invasivo para os tecidos adjacentes, principalmente a região orbital, porém raramente provoca metástases(4-6). Entretanto, alguns desses tumores podem ter uma proliferação acelerada com infiltração dos tecidos. Geralmente, acomete indivíduos de pele clara, que se expõem ao sol, com maior frequência em idosos devido radiação cumulativa, estando o maior número de portadores na faixa de 50 a 70 anos. Os tumores malignos da órbita e da região orbito-maxilar, constituem cerca de 4 a 8% dos tumores malignos de cabeça e pescoço. Os CBCs podem invadir a órbita, a partir das pálpebras, com invasão também do globo ocular ou dos seios paranasais, especialmente o seio maxilar e etmoidal(4).

### III.III. - TRATAMENTO COM RADIOTERAPIA

A radioterapia é um método capaz de destruir células tumorais a partir da aplicação de um feixe de radiação ionizante. Uma dose pré-calculada de radiação é aplicada rapidamente a uma região de tecido onde se localiza a tumoração, buscando erradicar todas as células tumorais, com o menor dano possível às células normais circunvizinhas, que serão responsáveis pela regeneração da área irradiada(10).

A radioterapia e quimioterapia também podem ser utilizadas como tratamento adjuvante, de acordo com o estado clínico do tumor(4). A radioterapia desempenha um papel essencial no tratamento de uma ampla variedade de tumores que surgem na órbita, invadem a órbita, ou encontram-se em estreita proximidade com ela. Irradiação orbital total ou parcial pode provocar um amplo espectro de toxicidade precoce e tardio, variando de irritação transitória à cegueira permanente. Planejamento do tratamento com conhecimento detalhado dos efeitos da radioterapia nas estruturas oculares, pode ajudar a minimizar o risco de seus efeitos colaterais(7). Por isso, é necessária a administração de uma dose suficientemente elevada de radiação para o tumor e mínima para os tecidos adjacentes normais(8) O uso da radiação parece contribuir para a sobrevivência prolongada, com bom resultado de controle do tumor, inclusive o CBC, e também facilita a manutenção funcional e estética da pálpebra(6). Apesar de limitados, dados

prévios apontaram para uma possível eficácia da radioterapia, sendo essa uma alternativa razoável à exenteração para malignidades orbitais, incluindo o CBC com invasão orbitária(9).

#### III.IV. - EXENTERAÇÃO DE ÓRBITA COM CARCINOMA BASOCELULAR

A exenteração orbital foi inicialmente descrita por George Bartisch em 1583, sendo um procedimento radical que consiste na remoção do conteúdo orbital, incluindo gordura orbital, saco conjuntival, globo ocular, e parte ou a totalidade das pálpebras. Este procedimento psicologicamente e anatomicamente desfigurante, é reservado para tratar doenças malignas potencialmente fatais ou condições implacavelmente progressistas que não respondem a outros tratamentos(10, 11).

O tratamento de lesões oculares visa conservar o olho com o máximo de visão útil, sempre que possível, sem risco maior à vida do paciente. A exenteração é um método de tratamento que resulta em alta morbidade, além da dificuldade para recuperação estética e integração social do paciente(4), tendo a sua indicação restrita aos casos de CBC com invasão orbitária sem possibilidade de ressecção localizada. Apesar desses aspectos, a exenteração visa reduzir o risco de recorrência e extensão da neoplasia, principalmente por contiguidade da órbita com o SNC, com alta mortalidade.

## **IV. - METODOLOGIA**

### **IV.I. - TIPO DE ESTUDO**

Revisão sistemática da literatura seguindo as recomendações do PRISMA (12).

### **IV.II. - SELEÇÃO DOS ARTIGOS**

Não houve restrição quanto ao tipo de estudo. Os termos BASAL CELL CARCINOMA, RADIOTHERAPY, EYELID EXENTERETION, CARCINOMA WITH ORBITAL INVASION foram utilizados na busca dos trabalhos nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PUBMED e BIREME.

### **IV.III. - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Foram incluídos trabalhos que estudassem a radioterapia como opção à exenteração em casos de carcinoma basocelular com invasão orbitária, disponíveis para acesso do texto completo através dos PERIÓDICOS CAPES que indexa as principais bases de dados citadas na literatura (MEDLINE, COCHRANE, EMBASE, IMBECS) e texto completo disponível em idioma português ou inglês. Devido a limitação do número de estudos, critérios de exclusão não foram definidos.

### **IV.IV. - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**

Os trabalhos selecionados foram organizados com suas principais características metodológicas do estudo, das intervenções mensuradas, dos resultados encontrados e conclusão de acordo ao objeto de estudo.

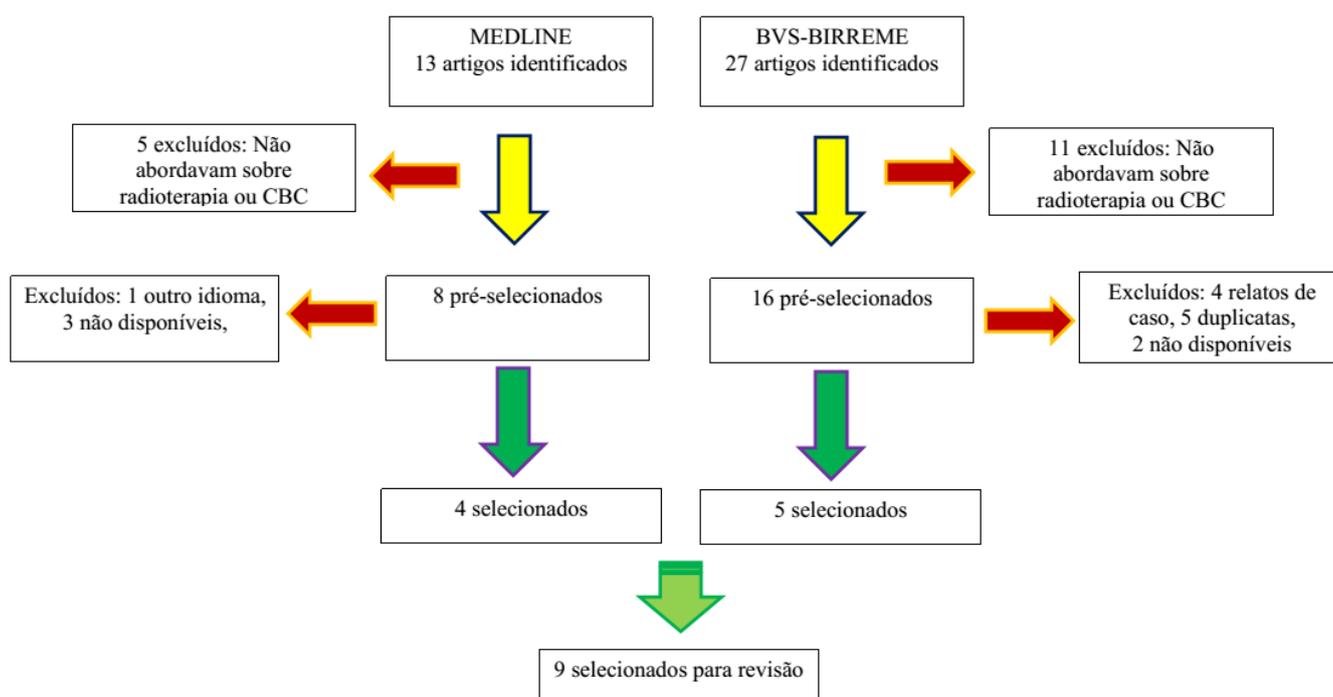
### **IV.V. - ANÁLISE DOS DADOS**

Para a análise e posterior síntese dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão foi utilizado um quadro sinóptico especialmente construído para esse fim, que contemplou as principais características dos estudos selecionados.

## V. - RESULTADOS

Foram identificados 13 artigos no MEDLINE e 27 no portal BVS. Dos trabalhos no MEDLINE cinco foram excluídos por não abordar sobre radioterapia ou CBC, pré-selecionando oito trabalhos. Dos 27 trabalhos do BVS, 11 foram excluídos também por não abordar o tema, pré-selecionando 16. Dos oito trabalhos identificados no MEDLINE, foram excluídos um que estava em francês e três não estavam disponíveis para acesso completo do texto através da rede CAPES, sendo incluídos no final quatro trabalhos. Dos 16 trabalhos identificados na BVS, foram excluídos quatro que eram relato de caso, cinco duplicatas (mesmos artigos encontrados em bases diferentes) e dois não estavam disponíveis, incluindo cinco trabalhos, tendo ao total nove artigos para a revisão. A figura 1 resume o fluxograma de busca. As principais características dos trabalhos selecionados são mostradas no quadro 1.

**Figura 1:** Fluxograma da seleção dos artigos nas bases de dados



**Quadro 1:** Características principais dos trabalhos incluídos

Dos nove trabalhos selecionados para revisão a grande maioria era série de casos (2,8,11,15,16,17) e apenas um era um ensaio clínico randomizado(18). O total de pacientes estudados foi de 1283, com mediana de idade de 63 anos, com tempo de seguimento variando entre os estudos de 20 meses a 10 anos.

Fitzpatrick et al (1972) descreveram a experiência com cinco pacientes com CBC em região orbital tratados com radioterapia. Os pacientes foram acompanhados durante um período médio de cinco anos. Apenas um paciente teve recorrência da lesão após 18 meses. Foi novamente tratado com radioterapia e ficou livre de lesão durante o primeiro ano de seguimento pós retratamento. Em um paciente houve catarata e atrofia ocular após radioterapia(11).

Krema et al (2014) avaliaram 90 pacientes com CBC cantal tratados com radioterapia com ortovoltagem. Os pacientes tiveram um seguimento médio de um ano. Os pacientes tratados previamente com radioterapia primária eram 55,5% da amostra (n=50) e 16% (n=14) com adjuvante. As taxas de controle livre de tumor após 10 anos de acompanhamento foi de 95% para radioterapia primária (IC95% 82 – 98%) e 100% naqueles em que radioterapia foi usada como terapia adjuvante. Em indivíduos com recorrência de lesão após prévia excisão cirúrgica a taxa livre de tumor com o uso da radioterapia foi de 91% após 10 anos de acompanhamento (IC95% 67 – 97%). Não houve diferença entre a dose total irradiada e a taxa de controle do tumor após análise ajustada multivariada. Todavia, houve associação entre deformidades oculares e a dose total da radiação utilizada após 10 anos de seguimento (23% total da amostra; 0% para 75 kV, 24% para 100 kV e 42% para 225 kV, p=0,04). Epifóra também teve uma elevada frequência (51% amostra total; 20% para 75 kV, 51% para 100 kV e 63% para 225 kV, p=0,08)(14).

Rodriguez et al (1992) relataram a experiência de 127 pacientes com CBC tratados com radioterapia. Não houve recorrência após um período de tempo mínimo de três anos de seguimento(15). Em outro trabalho, Rodriguez- Sans et al (1988) avaliaram 631 pacientes com CBC, tendo 116 pacientes lesões recorrentes com 50% desses com algum tratamento prévio. A maior parte da amostra foi tratada com cirurgia de Mohs (percentual não especificado). Em 55 pacientes da amostra de lesões primárias (n=515) o tratamento recebido foi radioterapia primária, com recorrência em sete pacientes. A mediana do tempo de recorrência foi de 5,3 anos. A taxa de recorrência foi de 1,9% para os tumores primários e 6,4% para as lesões recorrentes novamente tratadas em toda a amostra(2).

Soysal et al (2008) avaliaram uma amostra de 311 pacientes que tinham CBC em região orbital. Recorrência de tumor ocorreu em 50 pacientes tratados previamente com cirurgia, 36 com radioterapia primária e 34 com crioterapia. Da amostra total, 244 foram tratados com excisão somente, com recidiva em 13 pacientes, excisão mais radioterapia em 20 (reicidiva em dois), exenteração sozinha em 15 (reicidiva em um), exenteração mais radioterapia em seis (reicidiva em um), radioterapia primária em 19 (reicidiva em quatro), radioterapia mais quimioterapia em dois (reicidiva nos dois). A média de seguimento foi de 35,3 meses(16).

Madge et al (2010) descreveram uma série de 20 pacientes com CBC. Em um paciente houve recorrência de lesão após tratamento prévio com radioterapia. Em outros dois tratados com excisão

cirúrgica e radioterapia pós cirúrgica não houve recorrência do tumor após 12 e 68 meses de seguimento(17).

Leibovitch et al (2005) avaliaram 64 pacientes, com 35,7% apresentando invasão da órbita. Em 54 indivíduos a lesão era recorrente e 10 primária. Em 28 deles, foi realizado algum tratamento prévio e em 12, dois tratamentos (não especifica). Dos tratamento avaliados no estudo, 36 eram exenteração, 12 exenteração seguida de radioterapia, seis excisão cirúrgica somente, seis excisão cirúrgica associada com radioterapia e quatro radioterapia sozinha. A média de seguimento foi de 3,6 anos. Houve recorrência em três casos, ambos lesões recorrentes. Um deles foi tratado com radioterapia, outro com exenteração e outro com excisão cirúrgica sozinha(18).

Avril et al (1997) compararam cirurgia com margem livre mínima de 2 mm com radioterapia em um ensaio clínico randomizado em pacientes com CBC em face e sem tratamento prévio. O grupo de cirurgia teve 174 pacientes, com 34 pacientes com CBC em região orbital. O grupo radioterapia teve 173 pacientes, sendo 35 pacientes com CBC em região orbital. Os pacientes foram acompanhados durante quatro anos, com média de seguimento de 41 meses entre os dois grupos. Houve recorrência de tumor em um paciente do grupo cirurgia e oito no grupo de radioterapia, além de outros três pacientes que tiveram progressão da lesão tumoral ( $p=0,003$ ). A taxa de falha terapêutica em quatro anos foi de 0,7% para o grupo tratado com cirurgia (IC95% 0,1 - 3,9%) e 7,5% para os pacientes do grupo radioterapia (IC95% 4,2 - 13,1%). O risco relativo comparando cirurgia e radioterapia para recorrência de lesão se manteve associado positivamente após regressão multivariada para outras características tumorais, apesar da larga imprecisão (RR: 11,7, IC95% 1,5 - 91). O resultado estético também foi melhor no grupo com cirurgia comparado com radioterapia avaliado através da opinião do paciente e avaliação dermatológica (87% vs 69%,  $p < 0,01$ , para resultado bom)(19).

Shields et al (2003) em uma série de casos de oito pacientes com lesões malignas em região orbital, descreveu dois casos de pacientes com CBC em região orbital com invasão de órbita e que foram tratados com braquiterapia (radioterapia com placa de rádio fixada ao tumor). Após dois anos de acompanhamento os pacientes não apresentavam reincidência das lesões. Não houve sinais adversos da terapia relatados(9).

## VI - DISCUSSÃO

Os dados obtidos dessa revisão foram insuficientes para avaliar um possível benefício da radioterapia quando comparada à exenteração para carcinoma basocelular com invasão de órbita. No total de nove estudos incluídos nessa revisão, a maioria eram do tipo séries de casos. Houve um ensaio clínico randomizado comparando radioterapia com excisão cirúrgica com margem livre mínima de dois mm. Entretanto, esse trabalho avaliou pacientes com CBC em diferentes regiões da face. A amostra de pacientes com CBC com invasão de órbita correspondeu a cerca de 20% da amostra total do estudo. Esse trabalho encontrou uma maior recorrência de CBC nos pacientes tratados com radioterapia quando comparados com cirurgia(18). Todavia, os resultados encontrados por Avril et al (1997) foram questionados devido as diferentes características dos pacientes selecionados(19).

Os resultados encontrados entre as séries de casos foram divergentes, com metodologias e grupos de comparações diferentes. A taxa livre de tumor ficou em torno de 90% para pacientes tratados com radioterapia de ortovoltagem durante 10 anos de seguimento em uma amostra de 90 pacientes(13) e 100% em um amostra de 100 pacientes porém com tempo de seguimento não especificado (14). A recorrência encontrada em algumas séries foi de 11,6% para radioterapia primária em amostra de 311 indivíduos(15), 8,7% para outra de 631 pacientes(2). Na maioria das séries estudadas, os pacientes tinham recebido algum tratamento prévio para o CBC.

Em um trabalho de revisão sobre as principais modalidades terapêuticas em tumores não melanomas, a radioterapia foi indicada como boa opção como terapia neoadjuvante e em indivíduos onde a terapia cirúrgica não é possível(20). Entre os diversos efeitos colaterais tardios conhecidos, olho seco, hipopigmentação, atrofia de pele, neuropatia óptica e retinopatia, poucos ocorreram ou foram descritos nos pacientes incluídos nas séries estudadas, apesar de ter sido encontrado associação entre deformidade ocular e a dose de radiação em uma coorte retrospectiva(13).

Apesar da radioterapia ter evoluído nas últimas décadas e refinamentos na sua técnica e aplicação permitirem usá-la para tratar lesões neoplásicas em diferentes localizações (21), sendo um tratamento comumente utilizado e com bons resultados, há poucos ensaios clínicos randomizados avaliando sua utilização em CBC de região orbital.

Há alguns relatos de casos e séries de casos sobre o sucesso do uso da radioterapia no tratamento de CBC com invasão de órbita. Mas, os dados de séries maiores e mesmo de trabalhos retrospectivos, não são capazes de confirmar esses achados. Apesar dos dados serem escassos em relação a radioterapia comparada a cirurgia, dados de um ensaio clínico randomizado com 93 pacientes comparando radioterapia (N=49) com crioterapia (N=44), não encontrou vantagem quanto ao uso da crioterapia no

tratamento de CBC, após dois anos de seguimento, com uma frequência de recorrência de 4% nos pacientes tratados com radioterapia e 39% naqueles com crioterapia. A prevalência de pacientes com lesões em região orbital foi em torno de 6% entre os grupos(22).

Uma série de casos com um grande número de pacientes com lesão neoplásica com invasão de órbita, foi relatada por Lederman (1976). Esse trabalho não foi incluído nas séries selecionadas devido a data de publicação ser superior ao critério pré-definido dos últimos 20 anos. O autor estudou 896 pacientes atendidos em um hospital de referência em Londres de 1945 a 1970. Desses, 630 tinham CBC definido por critérios clínicos, sendo confirmado em 562 dos que fizeram biópsia. Da amostra, 689 não tinham recebido tratamento prévio das lesões. Em alguns pacientes, apesar da excisão cirúrgica ter sido realizada (N=80), foram referenciados para radioterapia devido características da lesão neoplásica no diagnóstico histopatológico. O autor encontrou uma taxa de cerca de 90% sem recorrência de lesão após cinco anos de seguimento. A taxa livre de recorrência em 386 pacientes com CBC em pálpebra inferior foi de 97,3% para o primeiro ano, 95,0% para dois anos, 95,3% para três anos, 95% para quatro anos, 94,3% para cinco anos e 93,7% para dez anos de acompanhamento. Para 153 pacientes com CBC no canto interno do olho, essas taxas foram 94,7%, 93,2%, 91,7% e 90,8% para um, dois, três e quatro anos de seguimento, respectivamente(3).

Essa revisão apresenta importantes limitações devido ao escasso número de trabalhos comparando radioterapia e exenteração em carcinoma basocelular com invasão de órbita. Os dados fornecidos pelas séries de casos são contraditórios, apesar da maioria apontar para uma taxa igual ou superior a 90% livre de lesão nos pacientes tratados com radioterapia em pelo menos cinco anos de seguimento ( Como há poucos trabalhos, não há como definir ao certo o efeito. A maioria mostra uma taxa de 90%, mas não é uma grande maioria). O número de efeitos colaterais parecem estar associados com a dose da radiação, apesar da limitação dos dados existentes. Apesar de um ensaio clínico randomizado não ter encontrado um benefício do uso da radioterapia em pacientes com CBC quando comparado com excisão cirúrgica, características das lesões e vieses de seleção podem justificar os achados, que são diferentes das séries existentes. È necessário a realização de novos ensaios clínicos randomizados adequadamente desenhados para responder a presente questão e orientar a conduta terapêutica dessa neoplasia.

## VII – CONCLUSÕES

1. Há dados insuficientes comparando radioterapia com extenteração em indivíduos com carcinoma basocelular com invasão orbital.
2. Os resultados fornecidos pelas séries utilizando radioterapia em relação à recorrência da lesão sugerem uma taxa livre de tumor em torno de 90% em cinco anos de seguimento, apesar de um ensaio clínico comparando cirurgia e radioterapia ter encontrado uma taxa de recorrência maior no pacientes tratados com radioterapia.

## VIII – SUMMARY

**Introduction:** basal cell carcinoma (BCC) is a malignant skin cancer able to extensive tissue destruction. The common involvement sites are head, neck and eyelids. Ideal treatment modality for BCC is surgical excision of the lesion with microscopic monitoring of its margin, also known as Mohs microsurgery. Other therapeutic modalities such as radiation, are options considered primarily by surgical morbidity and unable to do the same. However, there are doubts about the benefit of primary radiation in the treatment of BCC. The aim of this study was to evaluate the role of radiation therapy as a treatment option to exenteration BCC with orbital invasion.

**Methods:** Systematic review of literature in the MEDLINE and integrated data base BIREME and Virtual Health Library (VHL), using the terms basal cell carcinoma, radiotherapy and orbit exenteration. There was not retrinction of year of publication, but it was necessary full text available through the CAPES network with Portuguese or English language. **Results:** We identified 13 articles in MEDLINE and 27 in the VHL. Of these, nine articles were selected for evaluation, most of them description series type. There was little data on the use of radiotherapy in patients with BCC with orbital invasion and no well-designed studies comparing this technique with exenteration. Among the series evaluated, sample size was another important limitation to assess any potential benefit or harm of radiation therapy. Only a randomized trial comparing radiotherapy with surgical excision in patients with BCC in the face without prior treatment, found a higher treatment failure rate (recurrence of the tumor lesion and progress) in patients treated with radiation therapy compared with surgical excision. Treatment failure rate in four years was 0.7% for the group treated with surgery (95% CI 0.1 to 3.9%) and 7.5% for patients in the radiotherapy group (95% CI 4.2 - 13.1%). In a retrospective cohort the total dose of radiation was not associated with recurrence of injury after 10 years of follow-up, but with eye deformities. Among the series that followed patients the injury-free rate in patients treated with radiation therapy was about 90% in five to ten years of follow-up. **Conclusions:** data provided by the series are insufficient to conclude on recurrence of injury comparing radiotherapy with exenteration. The results provided by the series using radiation in relation to recurrence of the lesion suggest a tumor-free rate of approximately 90% in five years of follow up, despite a clinical trial comparing surgery and radiotherapy have found a higher recurrence rate in patients treated with radiotherapy. New randomized controlled trials are needed to evaluate the use of both therapies in patients with BCC with orbital invasion.

**Keywords:** 1. Basal Cell Carcinoma; 2. Radiotherapy; 3. Exenteration; 4. Eyelid

## IX - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sinhg A. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Editora Elsevier Scientific Publishing Company. 1º edição. New York, 2007.
2. Rodriguez-Sains RS, Robins P, Smith B, Bosniak SL. Radiotherapy of periocular basal cell carcinomas: recurrence rates and treatment with special attention to the medial canthus. *Br J Ophthalmol*. 1988;72(2):134-8.
3. Lederman M. Radiation treatment of cancer of the eyelids. *Br J Ophthalmol*. 1976;60(12):794-805
4. Heckmann M, Zogelmeier F, Konz B. Frequency of facial basal cell carcinoma does not correlate with site-specific UV exposure. *Arch Dermatol*. 2002;138(11):1494-7.
5. Retinoblastoma: review of current management.
6. Jeganathan VS, Wirth A, MacManus MP. Ocular risks from orbital and periorbital radiation therapy: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(3):650-9.
7. Radiotherapy for ocular tumours *Eye*
8. Shields JA, Shields CL, Freire JE, Brady LW, Komarnicky L. Plaque radiotherapy for selected orbital malignancies: preliminary observations: the 2002 Montgomery Lecture, part 2. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2003;19(2):91-5.
9. Ackuaku-Dogbe E. Review of orbital exenterations in Korle-Bu teaching hospital. *Ghana Med J*. 2011;45(2):45-9.
10. Sirianni D, Leles CR, Mendonça EF. A 12-year retrospective survey of management of patients with malignant neoplasms in the orbital cavity in a brazilian cancer hospital. *Open Dent J*. 2013;7:140-5.
11. Fitzpatrick PJ, Allt WE, Thompson GA. Cancer of the eyelids: their treatment by radiotherapy. *Can Med Assoc J*. 1972;106(11):1215-6 passim.
12. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4)
13. Krema H, Herrmann E, Albert-Green A, Payne D, Laperriere N, Chung C. Orthovoltage radiotherapy in the management of medial canthal basal cell carcinoma. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(6):730-4.
14. Rodriguez JM, Deutsch GP. The treatment of periocular basal cell carcinomas by radiotherapy. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(4):195-7.

15. Soysal HG, Soysal E, Markoç F, Ardiç F. Basal cell carcinoma of the eyelids and periorbital region in a Turkish population. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2008;24(3):201-6.
16. Madge SN, Khine AA, Thaller VT, Davis G, Malhotra R, McNab A, et al. Globe-sparing surgery for medial canthal Basal cell carcinoma with anterior orbital invasion. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2222-8.
17. Leibovitch I, McNab A, Sullivan T, Davis G, Selva D. Orbital invasion by periocular basal cell carcinoma. *Ophthalmology*. 2005;112(4):717-23.
18. Avril MF, Auperin A, Margulis A, Gerbaulet A, Duvillard P, Benhamou E, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer*. 1997;76(1):100-6.
19. Holmes S. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer*. 1998;78(9):1257.
20. Murchison AP, Walrath JD, Washington CV. Non-surgical treatments of primary, non-melanoma eyelid malignancies: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2011;39(1):65-83; quiz 92-3.
21. Finger PT. Radiation therapy for orbital tumors: concepts, current use, and ophthalmic radiation side effects. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(5):545-68.
22. Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kessler ME, White JE, Goodwin P. Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol*. 1986;37(1):33-4.

## Anexos

ARTIGO	ANO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	PRESENÇA DE CBC	EXENTERAÇÃO	RADIOTERAPIA	TEMPO EXPOSIÇÃO	TEMPO DE SEGUIMENTO
Fitzpatrick <sup>11</sup>	1972	SC	5 casos	5 casos	Nenhuma	Todos os 5		5 anos
<b>Krema <sup>13</sup></b>	<b>2014</b>	<b>CR</b>	<b>90 casos</b>	<b>90 casos</b>	<b>Nenhuma</b>	<b>Todos os 90</b>	<b>Dose (3500-5000cGy) Em 5 a 20 vezes ao dia</b>	<b>10 anos</b>
Rodriguez <sup>14</sup>	1992	SC	127	127	nenhuma	Todos		Não especifica
Rodriguez- <sup>2</sup>	1988	CT-AR	631	631	55	631		5,3 anos
Soysal <sup>15</sup>	2008	SC	311	311	290- ExC+ Ex ( percentagem não infor)	36 –primaria 28 –pós cirurgico		10 anos
<b>Madge <sup>16</sup></b>	<b>2010</b>	SC	20		3-ExC	Secundaria- pós cirurgca		20 meses
<b>Leibovitch <sup>17</sup></b>	<b>2005</b>	SC	64	64	36- 12- ExC pós RT 6 – ExC +RT	4 12 secundaria		3,6
Shields <sup>8</sup>	2003	SC	8	2	nenhum	braquiterapia		2 anos
Avril <sup>18</sup>	1997	ECR	347	69	174 – 34(CBC órbiat)	173(35 CBC órbita)		3,4 anos

**Resumo dos artigos selecionados e suas principais características**