

Cáncer de piel no melanoma

Non-melanoma skin cancer

María A. Yengle¹

RESUMEN

El cáncer de piel no melanoma (CPNM) que incluye al carcinoma basocelular (CBC) y al carcinoma espinocelular (CEC), a pesar de no contar con registros exactos, está presentando durante los últimos años una creciente incidencia a nivel mundial, y constituye un problema de salud pública global. Este aumento se debe, entre otras causas, principalmente a factores que aumentan la frecuencia e intensidad de la exposición de la población a la radiación ultravioleta, la cual produce mutaciones en el ADN de las células epidérmicas, lo que induce el inicio del cáncer. Tanto el CBC como el CEC presentan una amplia variedad clínica lo que conlleva a tener múltiples consideraciones al decidir su enfoque terapéutico. Definir el tipo de cáncer es importante también para establecer su pronóstico.

PALABRAS CLAVE. *Cáncer de piel no melanoma; Carcinoma basocelular; Carcinoma espinocelular; Radiación ultravioleta.*

ABSTRACT

The non-melanoma skin cancer (NMSC) which includes basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC), despite not having accurate records, being presented in recent years an increasing incidence worldwide, becoming a global public health problem. This increase is mainly due, among other causes, factors that increase the frequency and intensity of population exposure to ultraviolet radiation, which causes DNA mutations of the epidermal cells thus inducing the onset of cancer. Both CBC and the CEC have a broad clinical range which leads to having multiple considerations when deciding on the therapeutic approach. Define the type of cancer is also important to establish prognosis.

KEY WORDS. *Nonmelanoma skin cancer; Basal cell carcinoma; Squamous cell carcinoma; Ultraviolet radiation.*

DEFINICIÓN

Aunque el término de cáncer de piel no melanoma (CPNM) engloba todos los cánceres cutáneos que no involucran melanocitos, generalmente, es utilizado para referirse a los dos principales tipos de cáncer cutáneo, el carcinoma basocelular (CBC) y el carcinoma espinocelular (CEC), los cuales representan 75 %.¹

Se presentan cuatro casos clínicos de pacientes vistos en el servicio con esporotricosis facial, que plantean múltiples diagnósticos diferenciales.

ASPECTOS HISTÓRICOS

Sir Percivall Pott, en 1775, notó una relación etiológica entre el CEC y la exposición al hollín de chimeneas; durante la revolución industrial, relaciones con arsénico, alquitrán de hulla y su derivado la creosota y el aceite de esquisto también fueron identificados.² El primer autor en sugerir la influencia de la radiación solar sobre la aparición del cáncer cutáneo fue Paul Unna, en 1886, a raíz de sus descripciones de cáncer de piel en lugares de exposición crónica al sol en marinos.³ Años más tarde, Sir Jonathan Hutchinson publicó

1. Dermatóloga. Práctica privada.

una revisión de 42 casos de CBC e identifica el tumor como una entidad única con diferentes formas clínicas e histopatológicas. Krompecher fue el primero que sugirió que el CBC se originaba en las células del estrato basal de la epidermis, aunque posteriormente se plantearon teorías adicionales acerca del sitio de origen de este tumor que incluyen al folículo piloso y otros anexos.²

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de piel no melanoma es el cáncer más común en poblaciones caucásicas y se considera de proporciones epidémicas a nivel mundial;^{4,5} además, ha mostrado un crecimiento sostenido en los últimos 40 años;⁶ muestra de ello es que el incremento anual del CPNM en poblaciones blancas de Europa, Estados Unidos, Canadá y Australia ha ido de 3 % a 10 % desde 1960.^{4,7}

El subregistro de esta entidad en la mayoría de países no permite conocer cifras exactas de su incidencia.^{8,9} Sin embargo, se sabe que estas tasas varían significativamente según la etnicidad (mayor en hombres blancos que en hispanos en razón 10:12) y la localización geográfica de las poblaciones^{5,10} (a menor latitud, mayor es la exposición a la radiación UV).^{2,5,11,12} La incidencia del CPNM se incrementa con la edad, aunque se observan en personas cada vez más jóvenes. Antes de los 40 años, la mayoría de CPNM se da en mujeres, pero a partir de los 60 años se observa un rápido incremento en CBC en hombres, tal es así que para los 80 años, la incidencia en hombres excede a la de mujeres en razón de 2-3:1.²

En el Perú se notificaron un promedio anual de 1207 casos de cáncer de piel entre el 2006 y el 2011, y se ubica como el cuarto cáncer más frecuente, por detrás del cáncer de cérvix, de estómago y de mama. Durante este período, en las regiones costa, sierra y selva, el cáncer de piel representó 5,9 %, 5,7 % y 7,6 % de todos los cánceres, respectivamente. No se aprecia diferencia significativa entre ambos sexos. Por su alta prevalencia, esta entidad representa una considerable carga de morbilidad para los sistemas de salud nacionales.¹³

La mortalidad del CBC y el CEC es baja. En Perú, la tasa de mortalidad del cáncer de piel entre 2000 y 2011 tuvo variaciones de 1,2 a 2,2 por cada 100 000 habitantes.¹³

GENÉTICA

La carcinogénesis es un proceso de múltiples estadios que deriva de una serie de alteraciones genéticas, algunas adquiridas y otras heredadas. Estas aberraciones genéticas alteran procesos como la diferenciación, la regulación y la muerte celulares, lo que resulta en la formación del tumor.³

En el CEC, mutaciones resultantes en la activación del protooncogén RAS pueden inactivar los genes supresores de tumores *CDKN2A* o *p53*, lo que contribuye al origen del carcinoma. No hay duda que la radiación UV es capaz de inducir la mutación de este gen, lo que provoca el crecimiento incontrolado de células anómalas que, en condiciones normales, hubieran sufrido un proceso de apoptosis o muerte celular secundaria a la alteración del ADN. Diversos estudios están demostrando que tanto al UV-B (longitudes de onda < 320 nm) como la UV-A (320-340 nm) pueden inducir similares mutaciones del *p53*,¹⁴ aunque en el caso de la UVA lo hace en zonas más profundas de epidermis y dermis y, además, requiere mayor magnitud de energía para inducirlos.¹⁵ En concreto, las mutaciones descritas en el gen supresor de la proteína p53 derivan en la formación de dímeros de pirimidina CC-TT o C-T, por lo que estas recién el nombre de mutaciones tipo UV.^{2,3,16} Con longitudes de onda mayores predominan los efectos indirectos mediados por derivados activos del oxígeno que incluyen roturas de ADN y modificaciones oxidativas de ácidos nucleicos.^{15,16}

Defectos en el gen supresor de tumor *PTCH* ('patched') en el cromosoma 9q22, que controla la proliferación y diferenciación, ha sido implicado en el CBC hereditario y esporádico¹⁶ y mutaciones en genes que codifican otros componentes de la vía Sonic Hedgehog han sido asociados con tumores esporádicos. Defectos en el gen tumor supresor *p53* también son comunes en el CBC.^{2,3}

PATOGENIA

Es multifactorial y aunque en la mayoría de los pacientes es posible identificar más de un factor predisponente, el mecanismo exacto por el que actúan no es bien conocido. En la Figura 1, se presenta un esquema que trata de explicar cómo interactúan los diversos factores de riesgo, que a continuación serán detallados, tomando como ejemplo al CBC.

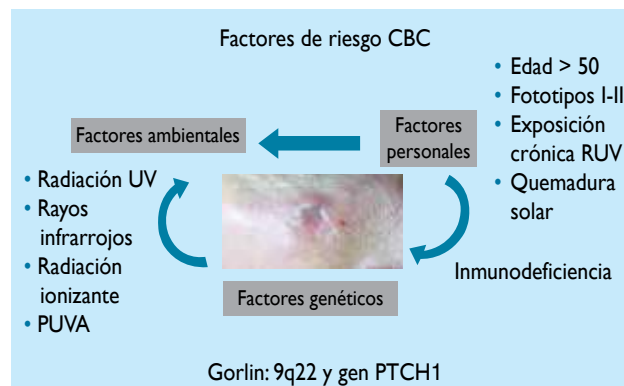


Figura 1. Factores de riesgo del CBC.

Radiación solar

La radiación solar ha sido identificada como el principal factor de riesgo ambiental para el CPNM.¹⁷ La exposición solar acumulada a lo largo de la vida ha sido postulada ser un factor causal para el CEC, mientras que los efectos combinados de la exposición solar acumulada e intermitente han sido discutidos ser causales para el CBC.³⁰

La incidencia de CPNM debe su incremento, entre otros factores, al creciente envejecimiento de la población mundial, actividades al aire libre, estilos de vestir, daño en la capa de ozono y contaminantes ambientales.^{6,18-20} La radiación ultravioleta de mayor capacidad cancerígena es la de tipo B (longitudes de onda más cancerígenas alrededor de los 305 nm),²¹ que se absorbe más cuando el ángulo de incidencia con que atraviesa al capa de ozono es mayor, lo que condiciona índices de radiación UV mayores^{22,23} y que el efecto nocivo varíe en función de la estación del año, la hora del día, la altitud y la latitud.^{21,24,25,26,27}

El hecho de que la radiación solar sea uno de los factores condicionantes más importantes de la aparición del cáncer cutáneo justifica que los individuos afectados sean de fototipo bajo, edad avanzada y sexo masculino, ya que, tradicionalmente al menos, los varones se exponen más al sol por motivos laborales. Sin embargo, la incidencia del CEC en el sexo femenino es creciente, probablemente debido, entre otros factores, a la incorporación de la mujer a profesiones clásicamente reservadas a los varones.³

También puede inducir inmunosupresión, ya que altera a los queratinocitos, linfocitos y células de Langerhans en función y cantidad por sobreexpresión del receptor de muerte celular y su ligando Fas L (CD95). Asimismo, disminuye CD4, CD8 y NK e induce a los queratinocitos a producir TNF e interleucinas inmunosupresoras.¹⁶

En resumen, se puede decir que existe evidencia que sugiere que el rol de la radiación UV en el desarrollo del cáncer de piel se da a través de causar mutaciones el ADN celular que pueden derivar en crecimiento y formación del tumor no controlado, e inducir un estado de supresión inmune cutánea relativa que puede prevenir un rechazo del tumor.²⁸

Virus del papiloma humano (VPH)

La contribución de este pequeño virus ADN está aún en debate.²⁹ La mayoría de los estudios que apoyan la idea de la participación etiopatogénica del VPH en los CEC se han realizado en la epidermodisplasia verruciforme, genodermatosis en la cual se presenta un aumento de incidencia del CPNM, sobre todo del CEC. Además, se sabe que la proteína E6 del VPH contribuye a la progresión tumoral, lo que propicia la degradación inducida por la luz

UV de la proteína antiapoptótica Bak.³⁰ A esto se suma que recientemente se ha demostrado que el VPH-38, el cual ha sido hallado en aproximadamente 50 % de los carcinomas de piel y solo en 10 % de piel sana, ha sido capaz de mantener activos y en proliferación a queratinocitos de piel humana en cultivos a largo plazo.²⁹ Adicionalmente, en un estudio realizado en Australia, se ha encontrado fragmentos de ADN del VPH-38 en 43 % de queratosis actínicas, 13 % de CEC y 16 % de CBC.³¹ Estos datos sugieren el especial rol que pudiera tener este virus en el desarrollo del cáncer de piel. Sin embargo, la alta prevalencia de infección por VPH en inmunocompetentes (47 %) y más aun en inmunocomprometidos (75 %), además de no solo el hecho de que más de 40 serotipos diferentes han sido hallados y que varios de estos han sido encontrados concomitantemente tanto en tejido sano como en el tumoral. Por esto, algunos autores defienden la naturaleza comensal de los VPH, lo que hace que el rol exacto de este virus en la carcinogénesis de la piel permanezca desconocido.^{29,30}

Por otro lado, en el caso del carcinoma verrucoso genital, también conocido como condiloma gigante de Busckh-Löwestein, parece haber una clara asociación con los VPH tipo 6 y 11.³⁰

Inmunodepresión

Factor que ha ido en aumento ya sea a causa de enfermedad o a efectos secundarios de los medicamentos empleados. En concreto, el cáncer de piel es la malignidad más habitual en este grupo de pacientes, y el CEC es el más frecuente³ (de 25 a 250 veces más frecuente en pacientes trasplantados que en la población general²⁹). Además, los CEC en inmunosuprimidos presentan mayor agresividad, con un ritmo más rápido de crecimiento, mayores tasas de recurrencias locales y metástasis que deriva en una mortalidad de 5 % a 8 %.³ Esto difiere de lo que pasa con los CBC que son más comunes en la población general (razón de 4:1 comparado con el CEC), pero el número solo aumenta en factor de 10 en pacientes trasplantados.²⁹

Carcinógenos químicos y físicos

La radiación X en dosis mínimas repetidas durante largos períodos de tiempo sin la adecuada protección, producen sequedad, depilación y poiquilodermia en dorso de manos; posteriormente sobre estas lesiones pueden aparecer queratomas con evolución a CEC y, menos frecuentemente, CBC.

También los rayos infrarrojos producen lesiones precancerosas que pueden derivar a CEC en la piel de la cara anterior de piernas, por el uso de bragueros, sobre todo en mujeres de edad avanzada.

Todavía pueden observarse queratosis arsenicales en ciertas profesiones expuestas como minas de plata y cobre, industrias de colorantes, manejo de insecticidas, o por exceso de arsénico en el agua en determinadas regiones. Las lesiones en estos casos son en palmas de las manos, plantas de los pies y tronco y en 5 % de los casos malignizan hacia un CEC. El contacto continuo con productos químicos como las breas y aceites minerales pueden originar también queratomas susceptibles de malignizar.³²

Trastornos crónicos

Se desconoce la causa por la que determinados trastornos cutáneos, como las úlceras crónicas, las quemaduras, las cicatrices o los procesos inflamatorios mantenidos pueden sufrir una transformación maligna.³

Factores genéticos

Tanto el CBC como el CEC pueden ocurrir en el contexto de genodermatosis hereditarias con predisposición cancerígena, como el síndrome de nevus de células basales, xerodermia pigmentosa, epidermolisis ampollares hereditarias, la enfermedad de Rothmund-Thomson, entre otros.³ Diferentes genes y vías de señalización han demostrado su rol central en el desarrollo y crecimiento de estos tumores. Por esto, frente al diagnóstico de un CPNM a temprana edad, hay que considerar un rasgo hereditario subyacente.³³

LESIONES PRECURSORAS

El CBC surge *de novo*, lo que significa que no se conocen lesiones precursoras. Las lesiones precursoras del CEC son las queratosis actínicas.

Queratosis actínicas

También llamadas queratosis solares o queratomas actínicos. Es la lesión precancerosa más común,³² usualmente ocurren en individuos de piel blanca (fototipos I, II y III), mayores de 45 años que hayan sufrido exposición crónica al sol,³ aunque en latitudes menores, personas más jóvenes están afectadas más frecuentemente. La lesión característica es una escama amarillenta o marrón, seca y áspera que se desprende con facilidad y deja un lecho erosionado y sangrante. Generalmente, son múltiples y asientan sobre una piel con signos de fotoenvejecimiento.³² Histológicamente presenta aparición de atipias celulares y pérdida de la polaridad madurativa de los queratinocitos.³

Tienen un curso progresivo y cada vez se hacen más hiperqueratósicas; de 5 % a 20 % de queratosis actínicas se transformarán en un CEC poco agresivo al cabo de 10 a 25 años, con un potencial de metástasis muy bajo.^{3,32}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Carcinoma basocelular

El CBC es el tipo más común de cáncer de piel. Se le han dado otras denominaciones, como basalioma, epiteloma basocelular, pero en la actualidad se prefiere la denominación 'carcinoma', con el fin de destacar su carácter maligno.³⁴ El CBC surge de las células pluripotentes de la zona basal de la epidermis y de la vaina radicular externa del pelo a nivel del istmo inferior y de la protuberancia.^{6,11,16}

La edad de comienzo es entre los 40 y 50 años (Figura 2) y son más frecuentes en hombres que en mujeres. Su localización más habitual es en la cabeza, aunque puede localizarse también en el cuello, tronco, extremidades y genitales. No afecta a mucosas y si lo hace es por contigüidad.³⁵ El aspecto clínico-patológico y el comportamiento biológico de los CBC, dependen de la interacción entre el epitelio y el estroma que lo rodea, es por eso que son numerosas las clasificaciones que se manejan.³⁴

CBC superficial o pagetoide

Llamado así por sus analogías morfológicas con la enfermedad de Paget de la mama. Tiene una tonalidad rosada-grisácea y su superficie, discretamente infiltrada, está salpicada de pequeñas escamocostras que reposan sobre una dermis atrófica.^{6,34} Sus bordes están elevados y perlados, se localizan en tronco y en otras zonas no fotoexpuestas. Es asintomático y tiene un crecimiento muy lento, aunque puede alcanzar un tamaño de más de 30 cm. Debe diferenciarse de ecemas crónicos, psoriasis y enfermedad de Bowen.³⁵

CBC esclerodermiforme

Es una variedad muy rara, que tiene cierto parecido a las placas de morfea. Se presenta como una placa de color blanco-amarillento, brillante, esclerosa, indurada, de crecimiento muy lento, casi nunca ulcerada. Sus bordes están poco definidos y no suelen tener perlas. Esta variedad se caracteriza por su alta tasa de recurrencias, y hay que diferenciarla de la cicatriz y la placa de morfea.^{7,11}

CBC nodular

Es la forma más frecuente. Comienza como una pequeña lesión nodular o pápula de superficie translúcida y con finas telangiectasias. Los bordes son netos, brillantes y de apariencia perlada. En fases avanzadas puede ulcerarse. Debe diferenciarse de los nevus melanocíticos dérmicos y del CEC, que no tiene telangiectasias y suele ser nodular, verrucoso y de evolución más rápida.^{34,35} Figura 3.



Figura 2. CBC en la nariz con fotodaño.

CBC ulcerado *ulcus rodens*

En este caso, la ulceración tiene lugar desde el comienzo, da lugar a una úlcera en sacabocados característica, de bordes cortados a pico, fondo rojo oscuro, granulado y ocasionalmente necrótico, en la que no suelen apreciarse perlas en los bordes. Es una forma poco frecuente, pero agresiva, que puede dar lugar a grandes destrucciones en las zonas subyacentes que son, preferentemente, la zona media de la cara, región preauricular y cuero cabelludo.^{7,11,34}



Figura 3. CBC nodular.



Figura 4. Carcinoma basocelular: A) pigmentado y ulcerado. B) pigmentado nasogeniano derecho. C) pigmentado y ulcerado en el área nasal.

CBC pigmentado

La presencia de pigmento puede presentarse en toda forma clínica de CBC por lo que algunos autores no lo consideran una entidad clínica individualizada. La hiperpigmentación es de origen melánico por aumento del número de melanocitos y es más habitual en las formas nodulares. Su interés reside en la necesidad de distinguirlos de otros tumores pigmentados, especialmente del melanoma maligno, sobre todo cuando están erosionados, cuya pigmentación es más policroma e irregular y no es translúcida.³⁵ Figuras 4-6.

Fibroepitelioma de Pinkus

Es una forma extremadamente rara de CBC. Se presenta como una pápula o nódulo sésil, recubierto de piel eritematosa o de color rosado generalmente en la región lumbar y que hay que diferenciarla de un fibroma.^{11,34}

Histopatología

Los CBC se componen de islotes de nidos de células basaloides, con agrupamiento de células en la periferia y una disposición aleatoria de estas en los centros de los islotes. Las células tumorales presentan un núcleo hiper cromático con citoplasma relativamente pequeño, mal definido. Los islotes están rodeados por un estroma, que se forma de novo y es diferente de la dermis adyacente (Figura 7). Como se ha visto, existe una variabilidad considerable en la morfología de los carcinomas de células basales, como consecuencia se ha definido un número de subtipos histopatológicos. Algunas de estas características se comparten en más de una de estos subtipos.

Pronóstico

Los CBC son de crecimiento lento y localmente infiltrantes, agresivos y destructivos, excepcionalmente producen metástasis, pero pueden llegar a situaciones irreversibles.^{16,34}

Según las guías del *National Comprehensive Cancer Network* NCCN (versión 1.2012) el CBC se puede diferenciar en de alto riesgo y bajo riesgo para recurrencia según características que se detallan en la Tabla 1.³⁶

El pronóstico, si se realiza un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, es excelente, sobre todo en los

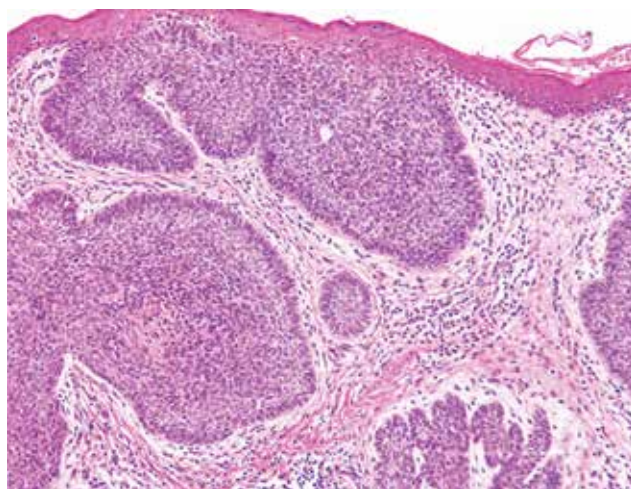


Figura 7. Histopatología del CBC Proliferación epitelial de aspecto basaloides que invade la dermis.

nodulares y en los de extensión superficial. Los ulcerados y esclerodermiformes son los más agresivos. El mayor peligro proviene de la invasión de planos óseos o de su propagación por oficios naturales (conducto auditivo) o planos de despegamiento (órbita). Por esto, las localizaciones perinasales, en ángulos nasoorbitarios, cuero cabelludo y regiones retroauriculares son especialmente peligrosas pues infiltran en profundidad más precozmente.³⁷

TRATAMIENTO

El principal objetivo del tratamiento del CBC es la cura del tumor y la máxima preservación de la función y cosmética. Toda decisión terapéutica deberá adecuarse a los factores particulares presentes en cada individuo como la localización, extensión, tamaño, tipo clínico, estado general, etc.^{6,11,34}

Según la guía del NCCN se puede tratar el CBC de bajo riesgo con curetaje y electrodesecación si se trata de lesiones en áreas no pilosas, pero de verse comprometido el tejido adiposo, se debe preferir escisión quirúrgica; esta escisión con evaluación de márgenes posquirúrgico se debe realizar si la lesión puede ser extirpada con 4 mm de margen clínico y pueda ser cerrada borde con borde, por segunda intención, o con colgajo cutáneo o injerto. Si la evaluación de márgenes da resultado positivo, entonces se optará por resección con cirugía de Mohs, técnica basada en la realización de cortes histológicos por congelación en el mismo acto operatorio; se analiza el fondo y los bordes de la lesión extirpada y se realiza la exéresis necesaria hasta conseguir unos márgenes libres de tumor. También mencionan como alternativas de tratamiento para este tipo de CBC las terapias tópicas con 5-fluorouracilo, imiquimod, la terapia fotodinámica (por ejemplo, metil-aminolevulinato –MAL– o ácido aminolevulinico –ALA–) y la crioterapia vigorosa, todas con tasas de curación menores.

En las lesiones de alto riesgo la cirugía de Mohs es el tratamiento de elección, de resultar positivo en la evaluación de márgenes o de haber compromiso perineural extenso se optará por la radioterapia como tratamiento adyuvante. Solo si se trata de lesiones ≥ 20 mm en tronco y extremidades sin ningún otro factor de riesgo se podrá elegir la escisión con márgenes clínicos de 10 mm y cierre primario, además de la respectiva evaluación de márgenes posquirúrgicos, que, de ser positivos se realizaría cirugía de Mohs o radioterapia.

Ya sea para el CBC de bajo o alto riesgo, si el paciente no es candidato para cirugía se elegirá a la radioterapia como tratamiento primario.³⁶

Actualmente, se están ensayando otras técnicas como las inyecciones intralesionales de interferón o administración de retinoides.^{6,11,34}

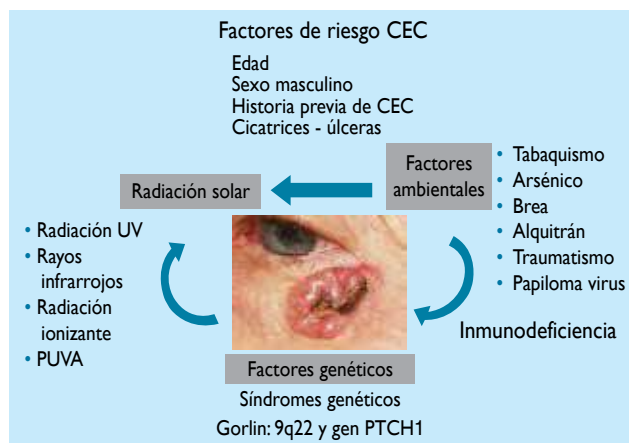


Figura 8. Factores de riesgo en el CEC.



Figura 9. CEC nodular originado de un cuerno cutáneo.

CARCINOMA ESPINOCELULAR

Es, tras el CBC, el tumor maligno cutáneo más frecuente. Deriva de los queratinocitos del cuerpo de Malpighio.³ Los factores de riesgo se mencionan en la Figura 8.

CEC *in situ*

Las células neoplásicas no sobrepasan, en principio, la membrana basal de la epidermis aunque conservan la capacidad de invadir la dermis en un momento imposible de predecir, en este grupo se incluyen a la enfermedad de Bowen y la eritroplasia de Queyrat.³ Tabla 1.

CEC invasor

Las células malignas rompen la membrana basal de la epidermis e invaden la dermis. Su agresividad depende de la localización y las características histológicas.^{11,34}

Puede desarrollarse en la piel, generalmente previamente lesionada por los agentes oncogénicos antes mencionados y también sobre mucosas y semimucosas, a diferencia del CBC que solo se desarrolla sobre piel con folículos pilosos. La mayor parte de los casos se localizan en zonas fotoexpuestas (cara, labio inferior, dorso de manos, pabellón auricular), aunque puede aparecer en cualquier parte de la superficie cutánea. Es más frecuente en hombres

que en mujeres, en las cuales aparece con cierta frecuencia en extremidades inferiores.^{6,11}

El CEC presenta mucho menos polimorfismo clínico que el CBC. En su presentación típica comienza como un nódulo o pápula dura, levemente eritematosa o del color de la piel, de límites mal definidos y superficie lisa o escamosa. La lesión crece en superficie y en altura, con frecuencia se erosiona, se ulcera, puede sangrar e infiltrar en profundidad, de modo que los bordes aparecen elevados e irregulares. Una lesión de estas características en el labio inferior de un adulto y de cuatro a seis semanas de evolución debe hacer sospechar en un CEC.^{7,35}

Según su aspecto macroscópico, se describen tres formas clínicas fácilmente reconocibles, la nodular, la noduloulcerosa y la superficial (Figura 9). Generalmente, el CEC es asintomático o levemente doloroso, salvo cuando, como consecuencia de la infiltración, se afectan troncos nerviosos, como el trigémino, en el CEC de localización en la mejilla.³⁴

Tabla 1. Formas de carcinoma espinocelular (CEC) *in situ*

	Localización	Clínica	Progresión a CEC
▲ Enfermedad de Bowen	Cualquier zona cutánea menos mucosa (más en zona fotoexpuestas)	Placa eritematodescamativa bien delimitada Crecimiento lento	3 %-8 %
▲ Eritroplasia de Queyrat	Mucosa genital (glande-surco balano-prepucio; algunos casos femeninos)	Placa de superficie aterciopelada, eritematosa, bien delimitada. A menudo asintomática	30 %

El CEC verrugoso o verrucoso merece una mención aparte, ya que se trata de una variante clínica y patológicamente distinta que puede afectar a la cavidad oral, laringe, esófago y piel (área genitocrural y plantar del pie), es un tumor verrugoso, a menudo grande, de crecimiento lento, que invade estructuras contiguas pero que raramente metastatiza.³⁸

El queratoacantoma es considerado por algunos autores como una variante del CEC y para otros representa un tumor benigno (pseudomalignidad). La nosología exacta no se conoce pero existe suficiente información que explica su diferenciación a partir del CEC 'convencional'. Típicamente, una pápula en cabeza, cuello o áreas fotoexpuestas evoluciona a un nódulo crateriforme y, luego, puede resolverse lentamente en meses y deja una cicatriz atrófica.²

Histopatología

El CEC se caracteriza por nidos irregulares de queratinocitos neoplásicos que invaden la dermis en diferentes profundidades. La profundidad es importante, ya que con más de 2 mm se presenta 4 % de metástasis y con más de 6 mm la tasa asciende a 16 %.³⁸ Existen variantes, la adenoide, la adenoescamosa y la desmoplásica. La variante adenoide (acantolítica, pseudoglandular) se encuentra, sobre todo, en cabeza y cuello, constituye de 2 % a 4 % de todos los CEC, consiste en nidos de células escamosas con acantólisis central que impresiona de formación glandular, aunque las células periféricas están unidas. La variante adenoescamosa tiene como localización habitual el pene y está compuesta por islotes y bandas de células escamosas mezclados con estructura glandulares que contienen mucina, esta última característica, además de no presentar acantólisis, la diferencian de la variante adenoide.³⁸ La variante desmoplásica tiene crecimiento trabecular prominente, columnas angostas de células epiteliales atípicas y marcada reacción desmoplásica estromal.³⁹

Pronóstico

Según las guías del NCCN (versión 1.2012) también el CEC localizado se puede diferenciar en de alto riesgo y bajo riesgo para recurrencia según características que se detallan en la Tabla 3.³⁶

La metástasis se producen por vía linfática hacia ganglios regionales o, menos frecuentemente, por vía hemática, hacia pulmón, hígado, cerebro, piel o hueso. En conjunto la incidencia de metástasis de los CEC es de 3 % a 4 %. Los carcinomas de mucosas y semimucosas son los que más metastatizan. También metastatizan con frecuencia los

de dorso de manos, orejas, cuero cabelludo y extremidades inferiores. Aquellos CEC que asientan sobre radiodermatitis, cicatrices o úlceras también tienen mayor tendencia a la metástasis. Por el contrario, todos los que asientan sobre queratosis actínicas son los que presentan un potencial menor de metástasis.^{11,37}

TRATAMIENTO

Al igual que en el CBC, cobran importancia en el tratamiento primario del CEC tanto la cura del tumor así como la máxima preservación de la función y cosmética del lugar afectado. El abordaje terapéutico se planificará de acuerdo a las características del tumor, localización, estado general del paciente, etc.^{11,34,35}

Nuevamente con base en las guías de tratamiento del NCCN 1.2012; la conducta terapéutica ante un CEC localizado, ya sea de bajo o alto riesgo es igual al de los CBC correspondientes expuestos anteriormente.

Cuando el paciente presenta ganglio(s) regional(es) palpables o identificados por imágenes, se debe realizar primero una biopsia aspiración con aguja fina de estos (de ser esta negativa se optaría por la biopsia de ganglio abierta). Si es positivo el estudio anatomopatológico de los nódulos linfáticos se decidirá de acuerdo al número y localización si son candidatos para la disección quirúrgica regional de estos, o, de tratarse de un caso inoperable, para radioterapia y quimioterapia concurrente (cisplatino, 100 mg/m², cada 3 semanas o 30 mg/m² semanal). Cabe mencionar que en la evaluación histopatológica posquirúrgica, de presentarse dos o más nódulos linfáticos positivos o al menos un nódulo mayor de 3 cm se realizará radioterapia como tratamiento coadyuvante y de haber al menos un nódulo con extensión extracapsular la radioterapia debe acompañarse con quimioterapia concurrente.³⁶

RECURRENCIAS

Una vez que una persona desarrolla un CPNM, su riesgo de un segundo se incrementa en 10 veces. Se ha encontrado que en un seguimiento de más de tres años del diagnóstico del CPNM inicial, más de 40 % de pacientes CBC y CEC desarrollan otro CBC, y 18 % de los pacientes CEC desarrollan otro CEC. A los cinco años, 50 % de mujeres y 70 % de varones desarrollarán un segundo CPNM.^{17,39,40} Es por eso que se recomienda que los pacientes con historia de CBC deben someterse a una evaluación de piel cada 6 a 12 meses de por vida.

Si se trata de un CEC localizado el seguimiento deberá realizarse cada 3 a 6 meses, durante dos años, cada 6 a 12

meses, por tres años más, y, luego, anualmente de por vida. De presentarse un CEC con compromiso ganglionar los controles serían cada 1 a 3 meses durante el primer año, cada 2 a 4 meses durante el segundo año, cada 4 a 6 meses durante los tres años siguientes y luego cada 6 a 12 meses de por vida.³⁶

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, Euvrard S, Stockfleth E, Abeni D. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer in Europe. *Br J Dermatol*. 2007;156(Suppl. 3):1-7.
2. Soyer H, Rigel D, Wurm E. Actinic keratosis, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. In: *Dermatology*. Third edition. Elsevier; 2012.
3. Hernandez A, Echevarría C. Carcinoma espinocelular. *Piel*. 2003;18(7):364-76.
4. Diepgen T, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol*. 2002;146(Suppl. 61):1-6.
5. Rudolph R, Zelac D. Squamous cell cancer of the skin. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114(6):82-94.
6. Stulberg D, Crandell B, Fawcett RS. Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinomas. *Am Fam Physician*. 2004;70(8):1481-8.
7. Housman TS, Williford PM, Feldman SR, Teuschler HV, Fleischer AB Jr, Goldman ND, et al. Nonmelanoma skin cancer: An episode of care management approach. *Dermatol Surg*. 2003;29(7):700-9.
8. Stang A, Ziegler S, Büchner U, Ziegler B, Jöckel KH, Ziegler V, et al. Malignant melanoma and nonmelanoma skin cancers in Northrhine-Westphalia, Germany. A patient -vs. diagnosis -based incidence approach. *Int J Dermatol*. 2007;46:564-70.
9. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166:1069-80.
10. Ridky T. Nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(3):484-501.
11. Rigel D. Cutaneous ultraviolet exposure and skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:S129-32.
12. Seckmeyer G, Pissulla D, Glandorf M, Henriques D, Johnsen B, Webb A, et al. Variability of UV irradiance in Europe: *Photochem Photobiol*. 2008;84:172-9.
13. Ramos VV, Venegas D. Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013. Lima: Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología; 2013. p 33-65.
14. Halliday G, Agar NS, Barnetson RS, Ananthaswamy HN, Jones AM. UV-A fingerprint mutations in human skin cancer. *Photochem Photobiol*. 2005;81:3-8.
15. Marrot L, Meunier J. Skin DNA photodamage and its biological consequences. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(Suppl 2):S139-148.
16. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre carcinoma basocelular carcinoma espinocelular. Guía de recomendaciones 2005. Buenos Aires, mayo 2005.
17. Staples M, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust*. 2006;184:6-10.
18. Van der Leun J, Piacentini RD, de Gruijil FR. Climate change and human skin cancer. *Photochem Photobiol Sci*. 2008;7:730-3.
19. Slaper H, Velders GJM, Matthijsen J. Ozone depletion and skin cancer incidence: a source risk approach. *J Haz Mat*. 1998;61:77-81.
20. Abarca J, Casaccia C. Skin cancer and ultraviolet-B radiation under the Antarctic ozone hole: southern Chile, 1987-2000. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002;18:294-302.
21. Orellana C. Ozone depletion linked to increasing skin cancer in Chile. *Lancet Oncology*. 2002;3:132.
22. Ccora O, Echeandía A. Evaluación y pronóstico de la radiación ultravioleta-B en las ciudades de Lima, Arequipa, Cajamarca y Puno. Lima: Servicio Nacional de Meteorología; 2007.
23. Qureshi A, Laden F, Colditz GA, Hunter DJ. Geographic variation and risk of skin cancer in US women. *Arch Intern Med*. 2008;168(5):501-7.
24. Kane R. Ozone depletion, increased UVB changes and increased skin cancer incidence. *Int J Climatol*. 1998;18:457-72.
25. Hadjinicolaou P, Jarrar A, Pyle JA, Bishop L. The dynamically driven long-term trend in stratospheric ozone over northern middle latitudes. *Q J R Meteorol Soc*. 2002;128:1393-1412.
26. Sanchez F. Consideraciones sobre la capa de ozono y su relación con el cáncer de piel. *Rev Med Chile*. 2006;134:1185-90.
27. Grujil F. Skin cancer and solar UV radiation. *Eur J Cancer*. 1999;35(14):2003-9.
28. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer. The role of sunlight. In: Reichrath J. Sunlight, vitamin D and skin cancer. Landes Bioscience and Springer Science; 2008. p. 89-103.
29. Boukamp P. UV-induced cancer: similarities-variations. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3:493-503.
30. Antonsson A, Forslund O, Ekberg H, Sterner G, Hansson BG. The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensal nature of these viruses. *J Virol*. 2000;74:1636-41.
31. Forslund O, Ly H, Reid C, Higgins G. A broad spectrum of human papillomavirus types is present in the skin of Australian patients with non-melanoma skin cancers and solar keratosis. *Br J Dermatol*. 2003;149:64-73.
32. Garavis J. Precáncer y cáncer cutáneo. *Semergen*. 2003;29(7):360-7.
33. Vasiliki N, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary nonmelanoma skin cancer. *Semin Cutan Med Surg*. 2012;31(4):204-10.
34. Garavis J. Precáncer y cáncer cutáneo II. *Semergen*. 2003;29(10):532-41.
35. Firnhaber J. Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinoma. *Am Fam Physician*. 2012;86(2):161-8.
36. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal cell and squamous cell skin cancers. Version 1. 2012.
37. Ridky T. Nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2012;57(3):484-501.
38. Weedon D. Patología de la piel. En: *Tumores de la epidermis*. Madrid: Marbán Libros; 2002.
39. James WD, Berger TG, Elston DM. Epidermal nevi, neoplasm and cysts. In: James WD, Berger TG, Elston DM (Eds). *Andrew's Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. pp. 620-74.
40. Frankel DH, Hanusa BH, Zitelli JA. New primary nonmelanoma skin cancer in patients with a history of squamous cell carcinoma of the skin. Implications and recommendations for follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:720-6.

Correspondencia: dermatologiaperuana@dermatologia.pe