

Campo de cancerización, queratosis actínica y carcinoma espinocelular: un modelo de progresión documentado mediante dermatoscopia y microscopía de reflectancia confocal

Field Cancerization, Actinic Keratosis and Squamous Cell Carcinoma: A Model of Progression Documented by Dermoscopy and Reflectance Confocal Microscopy

Rodrigo Roldán Marín¹ y Blanca Carlos Ortega²

¹ Profesor asociado "C", División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM; dermatólogo asistente, Departamento de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Ciudad de México

² Presidenta de la Academia Mexicana de Dermatología; médica de base, Departamento de Dermatología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México

RESUMEN

La radiación ultravioleta constituye el carcinógeno ambiental más frecuente al que se expone el ser humano. Las queratosis actínicas son una proliferación intraepidérmica anormal de queratinocitos atípicos, que potencialmente pueden evolucionar a un carcinoma epidermoide. Son consecuencia de la exposición excesiva a la radiación ultravioleta. El riesgo de progresión de una queratosis actínica hacia un carcinoma depende principalmente del número de lesiones y del estado inmunológico del paciente. El "campo de cancerización" se refiere a la presencia de múltiples queratosis actínicas subclínicas adyacentes a una lesión visible a simple vista. La dermatoscopia y la microscopía de reflectancia confocal son herramientas auxiliares diagnósticas que permiten mejorar el reconocimiento y el tratamiento terapéutico de las queratosis actínicas y el campo de cancerización. **PALABRAS CLAVE:** queratosis actínica, campo de cancerización, carcinoma, dermatoscopia, microscopía confocal.

ABSTRACT

Ultraviolet radiation is the most common environmental carcinogen for human beings. Actinic keratosis are an intraepidermal proliferation of atypical keratinocytes which may potentially evolve into squamous cell carcinoma. Actinic keratosis result from excessive chronic sun exposure. The relative risk of progression for actinic keratosis into squamous cell carcinoma depends mainly on the total number of lesions and the immune status of the patient. Field cancerization refers to the presence of multiple subclinical actinic keratosis adjacent to a visible lesion. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy are noninvasive diagnostic tools which allow a better recognition and therapeutic approach to actinic keratosis and field cancerization.

KEYWORDS: actinic keratosis, field cancerisation, carcinoma, dermoscopy, confocal microscopy.

Introducción

El carcinoma epidermoide o espinocelular (CEC) es el segundo cáncer de piel más frecuente y se origina a partir de los queratinocitos epidérmicos o bien del epitelio de las mucosas oral o genital. Tiene la capacidad de infiltrar, destruir localmente y diseminarse a distancia. Se desarrolla en adultos entre los 50 y 70 años de edad, principalmente en áreas de piel fotoexpuesta. En México la frecuencia es mayor en mujeres, la localización más habitual es la mejilla y la forma clínica predominante es la ulcerosa.¹

Las queratosis actínicas (QA) son una proliferación intraepidérmica anormal de queratinocitos atípicos, que potencialmente pueden evolucionar a un CEC. Son consecuencia de una exposición excesiva a la radiación ultravioleta.² Incluso se ha sugerido que las QA constituyen la principal lesión cutánea inducida por el sol en población caucásica.³

Se estima que hasta 65% de los carcinomas epidermoides cutáneos derivan a partir de o aparecen adyacentes a una queratosis actínica⁴ (figura 1). Está bien documentado

CORRESPONDENCIA

Rodrigo Roldán Marín ■ roroderm@yahoo.com
Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Departamento de Dermatología. Calzada de Tlalpan 04800,
Col. Sección XVI, 140080, México D.F. Teléfono: 4000-3000

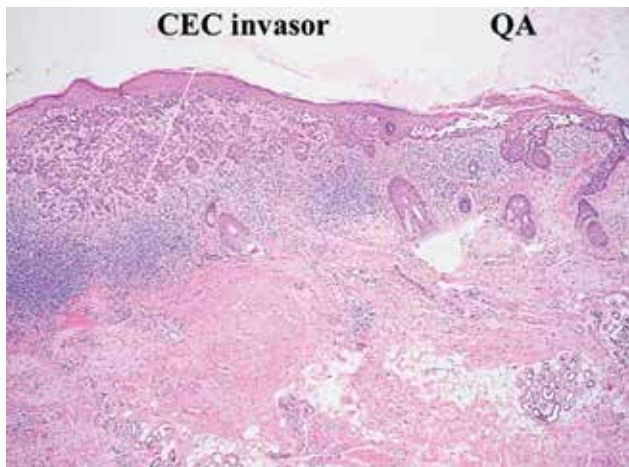


Figura 1. Imagen histológica que muestra la presencia de un carcinoma epidermoide invasor que aparece próximo a una queratosis actínica.

que el riesgo relativo de progresión de una QA a un CEC va en relación con el número de QA visibles. Se estima que el riesgo de progresión es de 1% en individuos con menos de cinco lesiones y se incrementa a 20% cuando hay más de 20 lesiones.⁵ En pacientes transplantados de órgano sólido que se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor, este riesgo aumenta entre 50 y 250 veces más.⁶

Campo de cancerización

En 1953 Slaughter propuso el término “campo de cancerización” para describir histológicamente áreas microscópicas multifocales con displasia contiguas a un CEC oral.⁷ Desde entonces el fenómeno de campo de cancerización ha sido descrito en diversos epitelios, como orofaringe, pulmones, vulva, esófago, cérvix uterino, mama, colon, vejiga y piel.⁸ En el contexto de QA y CEC, el campo de cancerización se refiere a la presencia de múltiples queratosis actínicas subclínicas adyacentes a una QA y/o un CEC visible a simple vista. De hecho, se estima que la presencia de queratosis actínicas subclínicas es diez veces mayor que el número de QA visibles.⁹ El fenómeno de campo de cancerización se explica como un modelo de expansión clonal, y tiene como antecedente que el epitelio es continuo y que las células alteradas pueden coalescer si son expuestas a un mismo agente carcinógeno.¹⁰

La radiación solar es el carcinógeno más común al que se exponen los seres humanos.¹¹ Progresivamente, el daño solar acumulado va dando lugar a cambios y mutaciones a nivel genómico, inhibición de genes, anomalías cromosómicas, pérdida de heterocigosidad, alteraciones de nucleótidos únicos en el ADN, alteración en la expresión y cambios en el genoma de las mitocondrias. De forma progresiva, la acumulación de estos cambios y mutaciones

favorece la transformación desde un epitelio normal hasta un carcinoma invasor.⁷ La radiación ultravioleta además de producir mutaciones en los queratinocitos basales, genera modificaciones genéticas y epigenéticas en los fibroblastos en el tejido conectivo. Estos cambios en el estroma dan lugar a producción de factores de crecimiento, expresión de metaloproteinasas, periostina y tenascina-C que interactúan con los queratinocitos epiteliales y promueven la proliferación de las células atípicas tumorales.¹²

Dicho de una forma muy simple, en el campo de cancerización al igual que en la agricultura, intervienen tanto las características de las semillas como las propiedades del terreno. En el campo de cancerización el CEC puede aparecer: 1) de novo o 2) a partir de una queratosis actínica preexistente.¹³ Debido a que hasta ahora es imposible predecir clínica, histológica, inmunohistoquímica y/o genéticamente cuál QA va progresar a un CEC, la conducta terapéutica más aceptada es tratar todas las lesiones, tanto visibles como subclínicas (campo de cancerización).¹⁴ La terapia fotodinámica y ciertos tratamientos tópicos (imiquimod, 5-fluorouracilo) permiten evidenciar la presencia del campo de cancerización, pues al ser aplicados sobre piel “clínicamente sana en apariencia”, desencadenan una reacción inflamatoria encaminada a erradicar las lesiones subclínicas con células atípicas que albergan mutaciones y/o cambios genómicos secundarios al fotodaño acumulado¹⁴⁻¹⁵ (figura 2).



Figura 2. Paciente en tratamiento tópico con 5-fluorouracilo que permite evidenciar la presencia y extensión de queratosis actínicas subclínicas (campo de cancerización).

¿Cuáles QA están asociadas a CEC invasor?

Clínicamente las queratosis actínicas se han dividido en tres grupos según la clasificación de Olsen: 1) QA I, lesión eritematoescamosa más palpable que visible (la piel se siente como lija de agua), 2) QA II, lesión visible y palpable eritematosa o color marrón con abundante escama, y 3) QA III, placa indurada o lesión nodular de aspecto queratósico (figura 3).

También histológicamente las QA se han dividido en tres grupos de forma análoga a neoplasia intracervical del cuello uterino (NIC): 1) QA I, afecta un tercio basal del epitelio, 2) QA II, afecta dos tercios del epitelio, y 3) QA III o CEC *in situ*, afecta tres tercios del grosor del epitelio (figura 4).

Un problema grave es que no existe correlación entre la clasificación clínica y la histológica. Además, recientemente se evidenció que las QA que histológicamente son grado I con presencia de queratinocitos atípicos en la capa basal, son las que con mayor frecuencia se asocian a CEC invasor a través de lo que se ha denominado la vía dife-

renciada, con proliferación a lo largo de estructuras aneiales.¹⁶ Sin embargo, el modelo de progresión clásico (vía clásica) también estaba asociado a una buena proporción de CEC invasores. En este sentido, todas las QA, sin importar el grosor epitelial, son potencialmente invasivas.

Historia natural de las queratosis actínicas

Una vez desarrolladas, las QA pueden cursar con cualquiera de las siguientes tres evoluciones-involución, persistencia o progresión a un CEC *in situ* o invasor. En sujetos inmunocompetentes la evolución más habitual es la involución. Hasta ahora, el riesgo relativo para que una QA individual progrese a un CEC es incierto, pues hay estimaciones con rangos muy amplios que van de 0.1 a 20%.¹⁷⁻¹⁸ Sin embargo, como se mencionó, el riesgo de progresión incrementa proporcionalmente al número de lesiones presentes y el estado inmunológico del paciente. La estrecha relación entre QA y CEC se fundamenta en el hallazgo de que entre 65 y 82% de los carcinomas epidermoides cutáneos aparecen a partir de, cercanos o contiguos, una queratosis actínica^{4,19-20} (figura 5).

Dermatoscopia

Los tres grados de clasificación clínica corresponden dermatoscópicamente a tres patrones.²¹⁻²² Las queratosis actínicas grado I pertenecen a un patrón caracterizado por la presencia de un pseudorretículo eritematoso y escama leve (figura 6). Las QA grado II corresponden a un fondo eritematoso entremezclado con aperturas foliculares queratósicas y ensanchadas, de coloración blanco-amarillento (figura 7). Estas características semejan la superficie de una fresa, por este motivo se le ha denominado “patrón en fresa”. Las queratosis actínicas grado III exhiben aperturas

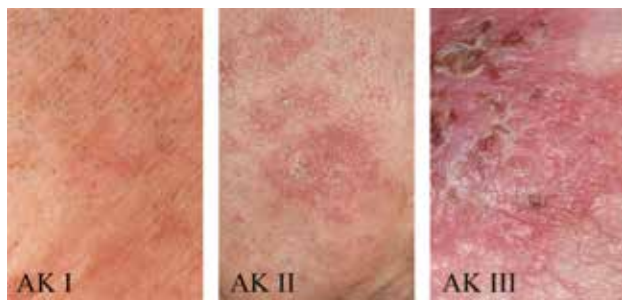


Figura 3. Clasificación clínica de las queratosis actínicas.

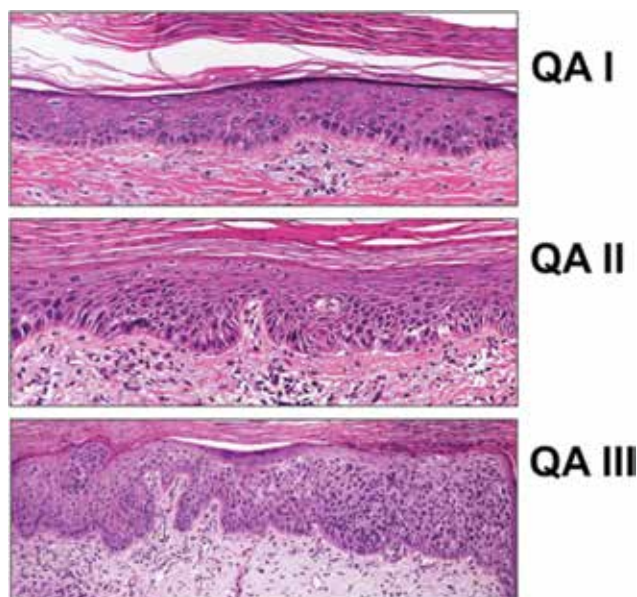


Figura 4. Clasificación histológica de las queratosis actínicas.

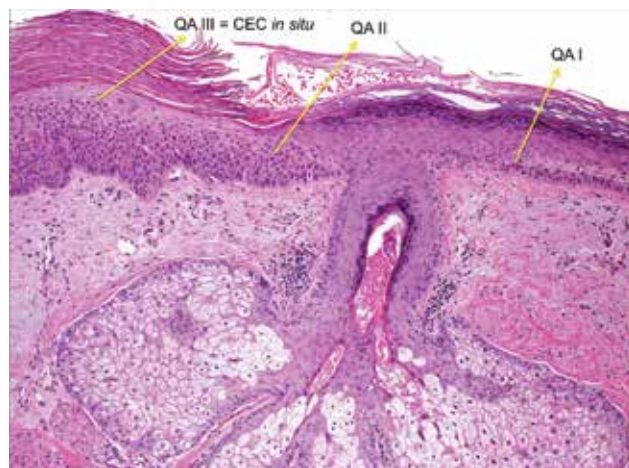


Figura 5. Imagen histológica que muestra la progresión desde queratosis actínica grado I hasta un carcinoma epidermoide *in situ*.

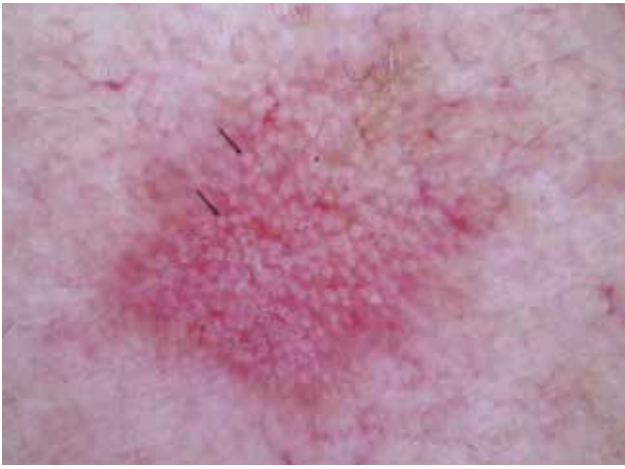


Figura 6. Imagen dermatoscópica que muestra pseudorretículo eritematoso, aperturas foliculares color blanco-amarillento y escama leve.

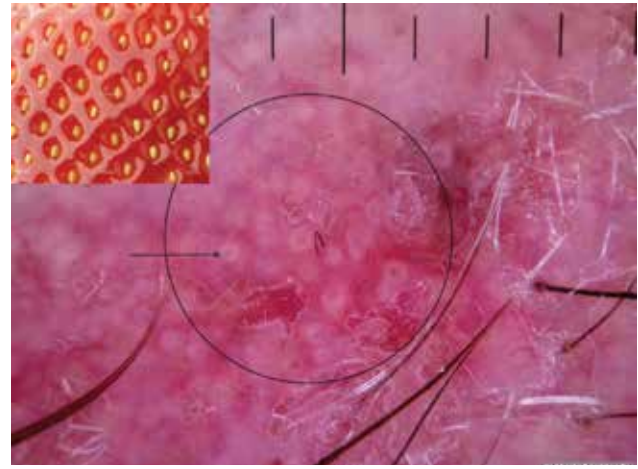


Figura 7. Imagen dermatoscópica del típico "patrón en fresa" con fondo eritematoso y aperturas foliculares queratósicas y dilatadas color blanco-amarillento.

foliculares ensanchadas con tapones queratósicos sobre un fondo escamoso blanco-amarillento, o marcada hiperqueratosis caracterizada por un fondo blanco-amarillento desestructurado (figura 8). La sensibilidad y especificidad de la dermatoscopia para el diagnóstico de queratosis actínica ha sido reportada en 98 y 95%, respectivamente.²³

La dermatoscopia también permite diferenciar una QA grados I-II de un CEC bien diferenciado.^{21,24} Esto se debe a que con frecuencia el CEC muestra patrón vascular como una manifestación de la neoangiogénesis tumoral.²¹ Los patrones vasculares que incluyen vasos puntiformes y/o glomerulares, vasos en horquilla y vasos lineales irregulares se observan con mucha mayor frecuencia en comparación con las queratosis actínicas. Otros criterios asociados a CEC incluyen aperturas foliculares de apariencia

en "signo de tiro al blanco o en diana", áreas blancas desestructuradas, una masa central de queratina y ulceración. De acuerdo con estas observaciones morfológicas, se ha propuesto un modelo de progresión de QA hacia CEC, donde inicialmente la presencia de vasos puntiformes o glomerulares y después la aparición de vasos en horquilla o vasos lineales irregulares indican progresión hacia una fase más agresiva e invasiva de CEC.²⁵

Microscopía de reflectancia confocal

La microscopía de reflectancia confocal (RCM, por sus siglas en inglés) es una técnica de diagnóstico por imagen, no invasiva, que permite visualizar la epidermis y dermis superficial con un detalle de resolución a nivel celular.²⁶ El diagnóstico de QA se basa en la presencia de hiperqueratosis, paraqueratosis, queratinocitos atípicos, células inflamatorias, vasos sanguíneos dilatados y elastosis solar²⁶⁻²⁷ (figuras 9-II).

La RCM ha mostrado gran utilidad en la valoración del campo de cancerización, así como en la evaluación de la respuesta a tratamientos tópicos tanto de lesiones visibles como subclínicas.²⁸⁻³¹

En caso de lesiones hiperqueratósicas, la microscopía de reflectancia confocal tiene la limitante de que no puede penetrar lo suficiente para permitir la evaluación de la arquitectura celular subyacente.

En la tabla 1 se resumen los hallazgos clínicos, dermatoscópicos, de microscopía de reflectancia confocal e histología según el grado de la queratosis actínica.

Conclusión

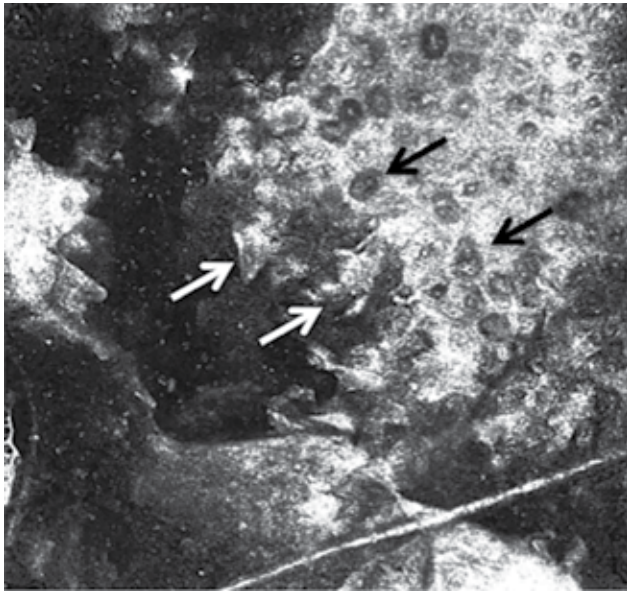
Al parecer, el daño actínico crónico, el campo de cancerización, las queratosis actínicas y el carcinoma epidermo-



Figura 8. Imagen dermatoscópica que muestra área central con ulceración y costra hemática, un fondo blanco desestructurado y presencia de aperturas foliculares ensanchadas con aspecto de "tiro al blanco o diana" compatible con carcinoma epidermoide.

de corresponden a distintas etapas de un mismo padecimiento, manifestado en el espectro biológico que abarca desde la displasia subclínica de los queratinocitos hasta el carcinoma epidermoide invasor.

La dermatoscopia y la microscopía de reflectancia confocal son herramientas auxiliares diagnósticas que permiten mejorar el reconocimiento y el tratamiento terapéutico de las queratosis actínicas y el campo de cancerización.



Figuras 9. Imagen de microscopía de reflectancia confocal de una queratosis actínica a nivel del estrato córneo, donde se observa la presencia de células grandes nucleadas (paraqueratosis) señaladas con flechas negras. Además, queratinocitos con pérdida de cohesión celular señalados con flechas blancas.

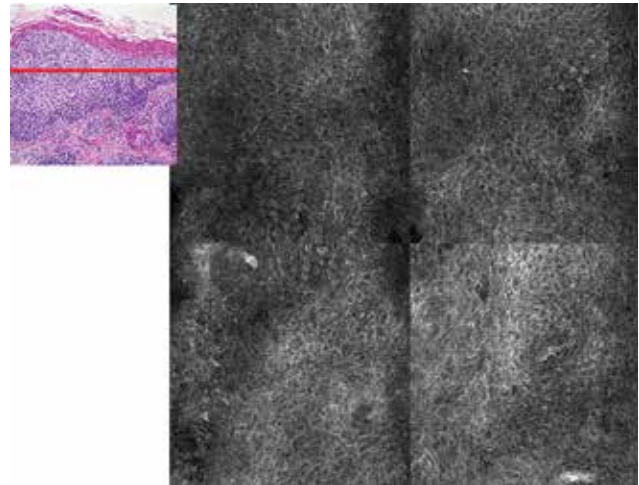


Figura 10. Imagen de un mosaico de microscopía de reflectancia confocal de una queratosis actínica a nivel de la capa espinosa, donde se observa una patrón en panal de abejas atípico con presencia de queratinocitos pleomórficos y algunos puntos blancos que sugieren células inflamatorias.

Tabla 1. Correlación de los hallazgos clínicos, dermatoscópicos, de microscopía de reflectancia confocal e histológicos según el grado de la queratosis actínica

GRADO	CLÍNICA	DERMATOSCOPIA	RCM	HISTOLOGÍA
1	Lesión eritematoescamosa más palpable que visible (la piel se siente como lija de agua)	Pseudorretículo eritematoso y leve escama	Áreas focales de patrón en panal de abejas atípico (queratinocitos displásicos) a nivel del estrato espinoso	Atipia focal de queratinocitos basales y suprabasales en el tercio inferior del epitelio
2	Lesión visible y palpable eritematosa o color marrón con abundante escama (fácilmente visible y palpable)	“Patrón en fresa” caracterizado por un fondo eritematoso entremezclado con aperturas foliculares queratósicas y ensanchadas, de coloración blanco-amarillento	Atipia difusa de queratinocitos en la capa granulosa y espinosa. Patrón en panal de abeja francamente atípico (los queratinocitos son irregulares en tamaño y morfología)	Atipia focal de queratinocitos en dos tercios del grosor del epitelio, hiperqueratosis que alterna con orto y paraqueratosis, acantosis prominente y algunos queratinocitos en dermis papilar. Puede haber afección del acrotriquio y del acrosiringio
3	Placa indurada o lesión nodular de aspecto queratósico	Aperturas foliculares ensanchadas con tapones queratósicos sobre un fondo escamoso blanco-amarillento o un fondo blanco-amarillento desestructurado	Patrón en panal de abeja desestructurado con queratinocitos pleomórficos y áreas de interrupción parcial de la arquitectura epidérmica	Proliferación difusa de queratinocitos atípicos que abarca todo el grosor del epitelio, paraqueratosis, acantosis, papilomatosis y afección de anexos

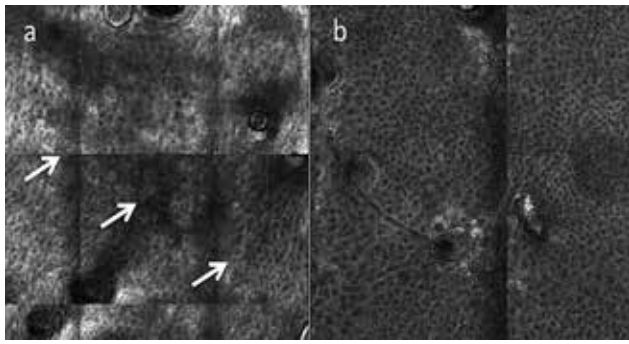


Figura 11. a) Acercamiento al mosaico de la figura 10, donde queda claramente evidenciado el patrón en panal de abejas atípico, y b) patrón en panal de abejas típico (piel sana).

BIBLIOGRAFÍA

- Barrón-Tapia, T., Peniche-Rosado, J., Peniche-Castellanos, A., Arellano-Mendoza, I., León-Dorantes, G. y Mercadillo-Pérez, P. "Carcinoma epidermoide de piel en la población mexicana", *Rev Med Hosp Gen Mex*, 2004, 67: 71-77.
- Sánchez-Ferra, D., Alcalá-Pérez, D., Peralta-Pedrero, M.L., Vega-González, M. et al., "Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de la queratosis actínica", *Dermatol Rev Mex*, 2012, 56: 14-25.
- Malvey, J. A., "New vision of actinic keratosis beyond visible clinical lesions", *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29 (supl. 1): 3-8, doi: 10.1111/jdv.12833.
- Criscione, V.D., Weinstock, M.A., Naylor, M.F. et al., "Actinic keratoses: natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial", *Cancer*, 2009, 115: 2523-2530.
- Stockfleth, E., Ulrich, C., Meyer, T. y Christophers, E., "Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment", *Recent Results Cancer Res*, 2002, 160: 251-258.
- Wlodek, C., Ali, F.R. y Lear, J.T., "Use of photodynamic therapy for treatment of actinic keratoses in organ transplant recipients", *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 349526, doi: 10.1155/2013/349526.
- Braakhuis, B.J., Tabor, M.P., Kummer, J.A., Leemans, C.R. y Brakenhoff, R.H., "A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications", *Cancer Res*, 2003, 63: 1727-1730.
- Philipp-Dormston, W.G., "Field cancerization: from molecular basis to selective field-directed management of actinic keratosis", *Curr Probl Dermatol*, 2015, 46: 115-121, doi: 10.1159/000366547.
- Jeffes, E.W. III y Tang, E.H., "Actinic keratosis: current treatment options", *Am J Clin Dermatol*, 2000; 1: 167-179.
- Szeimies, R.M., Torezan, L., Niwa, A., Valente, N., Unger, P., Kohl, E. et al., "Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy", *Br J Dermatol*, 2012, 167: 150-159.
- Torezan, L.A. y Festa-Neto, C., "Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects", *An Bras Dermatol*, 2013, 88: 775-786.
- Hu, B., Castillo, E., Harewood, L., Ostano, P., Reymond, A., Dummer, R. et al., "Multifocal epithelial tumors and field cancerization from loss of mesenchymal csl. signaling", *Cell*, 2012, 149: 1207-1220, doi: 10.1016/j.cell.2012.03.048.
- Jenni, D. y Hofbauer, G.F., "Keratinocyte cancer and its precursors in organ transplant patients", *Curr Probl Dermatol*, 2015, 46: 49-57.
- Stockfleth, E., "The paradigm shift in treating actinic keratosis: a comprehensive strategy", *J Drugs Dermatol*, 2012, 11: 1462-1467.
- Ulrich, M., Krueger-Corcoran, D., Roewert-Huber, J., Sterry, W., Stockfleth, E. y Astner, S., "Reflectance confocal microscopy for noninvasive monitoring of therapy and detection of subclinical actinic keratoses", *Dermatology*, 2010, 220: 15-24.
- Fernández-Figueras, M.T., Carrato, C., Sáenz, X., Puig, L., Musulen, E., Ferrándiz, C. y Ariza, A., "Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin", *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29: 991-997.
- Glogau, R.G., "The risk of progression to invasive disease", *J Am Acad Dermatol*, 2000, 42: 23-24.
- Marks, R., Rennie, G. y Selwood, T.S., "Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma", *Lancet*, 1988, 8589: 795-797.
- Mittelbronn, M.A., Mullins, D.L., Ramos-Caro, F.A. et al., "Frequency of preexisting actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma", *Int J Dermatol*, 1998, 37: 677-681.
- Czarnecki, D., Meehan, C.J., Bruce, F. et al., "The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses", *J Cutan Med Surg*, 2002, 6: 207-209.
- Zalaudek, I., Giacomel, J., Schmid, K. et al., "Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model", *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66: 589-597.
- Zalaudek, I., Giacomel, J., Argenziano, G. et al., "Dermatoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis", *Br J Dermatol*, 2006, 155: 951-956.
- Huerta-Brogeras, M., Olmos, O., Borbujo, J. et al., "Validation of dermatoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis", *Arch Dermatol*, 2012, 148: 1159-1164.
- Rosendahl, C., Cameron, A., Argenziano, G. et al., "Dermatoscopy of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma", *Arch Dermatol*, 2012, 148: 1386-1392.
- Zalaudek, I., Piana, S., Moscarella, E., Longo, C., Zendri, E., Castagnetti, F. et al., "Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis", *Clin Dermatol*, 2014, 32: 80-87.
- Ulrich, M., Maltusch, A., Rius-Díaz, F. et al., "Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses", *Dermatol Surg*, 2008, 34: 610-619.
- Horn, M., Gerger, A., Ahlgrimm-Siess, V. et al., "Discrimination of actinic keratoses from normal skin with reflectance mode confocal microscopy", *Dermatol Surg*, 2008, 34: 620-625.
- Ulrich, M., Krueger-Corcoran, D., Roewert-Huber, J., Sterry, W., Stockfleth, E. y Astner, S., "Reflectance confocal microscopy for noninvasive monitoring of therapy and detection of subclinical actinic keratoses", *Dermatology*, 2010, 220: 15-24.
- Ulrich, M., Maltusch, A., Röwert-Huber, J., González, S., Sterry, W., Stockfleth, E. et al., "Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation", *Br J Dermatol*, 2007, 156 (supl. 3): 13-17.
- Malvey, J., Roldán-Marín, R., Iglesias-García, P., Díaz, A. y Puig, S., "Monitoring treatment of field cancerisation with 3% diclofenac sodium 2.5% hyaluronic acid by reflectance confocal microscopy: a histologic correlation", *Acta Derm Venereol*, 2015, 95: 45-50.
- Ulrich, M., Alarcón, I., Malvey, J. y Puig, S., "In vivo reflectance confocal microscopy characterization of field-directed 5-fluorouracil 0.5%/salicylic acid 10% in actinic keratosis", *Dermatology*, 2015, 230: 193-198.