

Carcinoma basocelular agresivo

Aggressive Basal Cell Carcinoma

Daniel Alcalá Pérez,¹ Flor Patricia Carmona Contreras² y Jessica Fernanda González Gutiérrez³

¹ Dermatólogo y dermatooncólogo, Servicio de Dermatooncología, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua (CDP).

² Dermatóloga, práctica privada.

³ Residente del curso de Alta Especialidad en Dermatooncología y Cirugía Dermatológica, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua (CDP).

RESUMEN

El carcinoma basocelular es el tumor maligno más común de la piel, en general es de crecimiento lento, con mínima invasión a tejidos blandos, alta tasa de curación y no representa un riesgo vital para el paciente ya que tiene un potencial metastásico extremadamente bajo, estimado entre 0.0028 y 0.5%. Sin embargo, hay casos en los que su agresividad local es muy importante, pues llega a invadir y destruir estructuras profundas en un periodo corto.

El propósito de este artículo es describir las características moleculares, clínicas, evolutivas e histológicas presentes en un carcinoma basocelular agresivo y en un carcinoma basocelular metastásico.

PALABRAS CLAVE: carcinoma basocelular, cáncer de piel, carcinoma basocelular agresivo.

ABSTRACT

Basal cell carcinoma is the most common malignant tumor of the skin, generally is very slow-growing, minimal soft tissue invasiveness, a high cure rate and doesn't usually compromise a vital risk because it has an extremely low metastatic potential, estimated at 0.0028 to 0.5%. However, there are cases in which their local aggressiveness is very important, and it get to destroy deep structures in a short period of time.

The purpose of this article is to describe the molecular, clinical, evolutionary and histological features present in an aggressive basal cell carcinoma and metastatic basal cell carcinoma.

KEYWORDS: basal cell carcinoma, skin cancer, aggressive basal cell carcinoma.

El carcinoma basocelular (CBC) es el cáncer de piel más frecuente en todo el mundo, ocupa aproximadamente 80% del total, y es el más prevalente en pacientes caucásicos. Se estiman entre 750 000 y 2.8 millones de casos anuales en Estados Unidos y 700 000 en Europa. La incidencia va en aumento; el riesgo de presentar un CBC a lo largo de la vida es de 30%, y de desarrollar un segundo CBC es de 44% en los primeros tres años, por lo que la prevención secundaria (detección temprana de un segundo tumor) es importante para disminuir la morbi-mortalidad.¹ La mayoría son asintomáticos y de curso benigno, pero puede existir invasión en las capas profundas, recurrencias, metástasis regionales y a distancia.²⁻⁴

El factor de riesgo mejor conocido para desarrollar un CBC es la radiación ultravioleta (RUV), principalmente

la exposición aguda e intermitente. Winstock acuñó el término "síndrome de neoplasia actínica" para hacer hincapié en que los pacientes con CBC o CEC frecuentemente desarrollan otro carcinoma queratinocítico y otros datos de fotodaño. Entre las características moleculares para un CBC agresivo destaca la mutación en el oncogén *c-fos*, *c-ras*, y alrededor de 56% presenta alteración en p53. El número de apoptosis es mayor en subtipos agresivos comparados con los CBC clásicos, siendo de 39.8 vs. 6%, respectivamente. El aumento de vascularidad en el tumor (mediante inmunohistoquímica con factor VIII), el incremento en la expresión de colagenasa-1 (metaloproteinasa-1), estromelina (metaloproteinasa-3) y actina de músculo liso alfa, así como disminución en la expresión de proteoglicano sindecan-1 y de Bcl-2 son características del CBC agresivo.²

CORRESPONDENCIA

Daniel Alcalá Pérez ■ alcala32@yahoo.com.mx ■ Teléfono: 55-38-70-33

Dr. Vértiz 464, esq. Eje 3 Sur, Col. Buenos Aires, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06780, Ciudad de México

Ansarin y colaboradores encontraron que la expresión elevada de p53 puede considerarse predictor de CBC agresivo; Oh y colaboradores refieren que la metaloproteína tipo 1 de la matriz (MT1-MMP) y beta-catenina pueden considerarse biomarcadores de CBC de alto riesgo por su importante rol en el comportamiento localmente invasivo y destructivo. Por otro lado, Cheretis y colaboradores reportan que la expresión de ERP29 (proteína de retículo endoplásmico) tiene una incidencia de 37,5%, y que en la inmunohistoquímica los CBC infiltrantes expresan mayor inmunorreactividad al anti-ERP29.⁵

Las primeras descripciones de CBC metastásico las hizo Beadles en 1894, y hasta la fecha se han reportado menos de 400 casos. La incidencia de metástasis varía entre 0.0028 y 0.55%. Las vías de diseminación son tanto linfática como hematógena, teniendo una sobrevida de aproximadamente 3.6 años y 8-14 meses, respectivamente.⁸ Mientras que 70% de los CBC primarios ocurren en la cabeza y el cuello, 85% de los casos metastásicos y 90% de los recurrentes tienen la misma topografía. Varios factores se han postulado como marcadores de CBC agresivo, incluido el tamaño del tumor, la evolución, la histología y la invasión perineural.² Lattes y Kessler propusieron criterios diagnósticos para poder distinguir un CBC metastásico: 1) CBC primario originado en la epidermis o el epitelio folicular (no en mucosas ni glándulas salivales), 2) tumor que se disemina a un sitio distante y no por extensión directa, y 3) las metástasis y el tumor primario deben tener la misma histología.⁷⁻⁹

Walling y colaboradores refieren que los factores de riesgo para un CBC agresivo son: tamaño mayor de 2.5-3 cm de diámetro, topografía centrofacial y orejas (zona H), evolución larga, extirpación incompleta, variantes histológicas morfeiforme, infiltrante y basoescamoso, así como invasión perineural o perivascular. Un estudio en 1131 casos tratados con cirugía micrográfica de Mohs (CMM) en pacientes menores de 35 años de edad, demostró que en éstos se presenta menor riesgo de diseminación subclínica, y en otro estudio en 10235 pacientes, el subtipo histológico morfeiforme predominó en el sexo femenino, con una tasa de 1.37:1. Los subtipos histológicos sólido y superficial son menos agresivos, el micronodular es moderadamente agresivo y las formas morfeiforme, infiltrante y basoescamoso son las más agresivas. La incidencia de CBC agresivo es variable, desde 2.5 hasta 44% según diferentes reportes; el subtipo morfeiforme representa aproximadamente 0.1-6.2%, dependiendo de la literatura.^{2,4}

Topográficamente, el CBC superficial predomina en el tronco (área no fotoexpuesta) y se ha relacionado con exposiciones solares intermitentes e intensas; por el contra-



Figura 1.

rio, el CBC tumoral y el morfeiforme predominan en la cara, en donde la exposición solar es crónica. Mulvaney y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo comparando el subtipo histológico de CBC en cabeza y cuello vs. CBC sólo en oreja, y observaron que los de oreja con subtipos agresivos (morfeiforme, infiltrante, micronodular y metatípico) presentaron mayor tamaño y requirieron más número de cortes en la CMM, por lo que parecen tener una mayor extensión subclínica y se debe considerar una topografía de alto riesgo.¹⁰ El 25% de los CBC infiltrantes recurren, en comparación con los sólidos, que lo hacen sólo en 6%. Con respecto a la invasión perineural, ésta se presenta en 0.18-3% y supera el 10% en los subtipos agresivos. En un estudio de 56 casos de CBC con invasión perineural, un tercio se asoció con antecedente de radioterapia; aquellos pacientes que clínicamente muestran datos de afección neurológica (sensitiva o motora), tienen peor pronóstico, y 92.6% de ellos se localizó en la cabeza.²

Las recurrencias predominan en la cabeza y el cuello en más de 90% de los casos, y aproximadamente 12% presenta recurrencia con casi todos los tratamientos. Las metástasis son raras, entre 0.0028 y 0.55%, y de éstos, la mayoría son tumores recurrentes o subtipos agresivos, con una predilección por el sexo masculino 2:1 y un intervalo variable desde el inicio de presentación hasta las metástasis. Los CBC mayores de 3 cm de diámetro tienen un riesgo metastásico de 1.9%, y los mayores de 10 cm, cerca de 50%. Los sitios más frecuentes son los ganglios linfáticos regionales, seguidos de hueso, pulmón e hígado. La sobrevida

media con estos tumores avanzados es de siete años.^{2,3,9} Tang y colaboradores realizaron un estudio de 20 años en 737 pacientes con CBC, de los cuales 406 fueron tratados con radioterapia; encontraron que ocho (1%) presentaron metástasis, todos en linfáticos regionales, y dos (25%) por vía hematógena: 63% tenía un CBC primario en la cabeza o el cuello; cinco de los ocho casos (75%) tuvo un subtipo morfeiforme, uno infiltrante y dos desconocidos.⁹ Hasta el 30% de los pacientes con un primer CBC desarrollará al menos uno más.¹

El CBC basoescamoso es un subtipo agresivo, poco frecuente que representa sólo 2% de todos los cánceres cutáneos y tiene una prevalencia de metástasis alrededor de 7.4%, incluso a veces mayor que el carcinoma espinocelular (CEC) de sitios fotoexpuestos. La recurrencia local es alta, entre 12.1 y 45.7%. Bucci y colaboradores reportan dos casos de CBC que recurrieron dos años después del tratamiento quirúrgico, con subtipo basoescamoso y metástasis. Su curso agresivo puede atribuirse a diferentes factores: sexo masculino, respuesta inmune e inflamatoria, reacción tisular local, tamaño del tumor y grado de anaplasia del componente escamoso, lo cual es responsable del potencial metastásico. La presencia de márgenes positivos, invasión linfática y perineural (principalmente) están altamente relacionados con metástasis y/o recurrencia. Martin y colaboradores mencionan que aquellos pacientes con invasión perineural tienen una tasa de recurrencia local o metástasis de 55%, comparado con 5.3% de los pacientes que no lo presentan.¹¹

Verkouteren y colaboradores realizaron un estudio de cohorte en 14 628 pacientes para predecir el riesgo absolu-

to de un segundo CBC. De los 1 077 pacientes incluidos con por lo menos un CBC, 293 desarrollaron un segundo CBC a una media de tres años. La edad promedio del primer CBC fue de 74.5 años, predominando en el sexo femenino. Los factores de riesgo más asociados para tener un segundo CBC fueron: edad temprana al diagnóstico del primero, subtipo superficial ($\geq 30\%$ más riesgo) y más de un CBC al momento del diagnóstico (siendo este último el factor predictor más importante que confiere un riesgo 2.5 veces más); otros factores fueron el sexo masculino, fototipo claro y topografía en el tronco del primer CBC. Por otro lado, un consumo de tres tazas de café por día se encontró como factor limítrofe para disminuir el riesgo de un segundo CBC; estudios experimentales en animales han demostrado que la administración tópica u oral de cafeína inhibe la carcinogénesis inducida por la RUV-B y aumenta la apoptosis selectiva en carcinomas espinocelulares. Estudios *in vitro* en queratinocitos humanos demuestran que este efecto inhibitorio de la cafeína puede ser secundario a una apoptosis de queratinocitos dañados por UVB. Los factores relacionados con la RUV no estuvieron asociados con un segundo CBC. Generalmente su pronóstico es malo, con una sobrevida a los cinco años de 17.5 por ciento.⁴

McCusker y colaboradores estudiaron casos de CBC metastásicos de 1981 a 2011, con un total de 100 casos incluidos (sólo un paciente con síndrome de Gorlin Goltz): 50% tuvo metástasis regionales (linfáticos, tejidos blandos, glándulas salivales o músculos ipsilaterales en la misma región anatómica) y 50% a distancia (linfáticos, vísceras, hueso, cerebro o meninges), de estos últimos, la edad promedio fue menor al momento del diagnóstico (58 vs. 66.3 años); en nueve casos se tuvo metástasis en más de dos localizaciones. En 52% no se especificó la variedad histológica; de los casos con metástasis a distancia, 18% fue infiltrante, y de metástasis regionales 16% fueron otros subtipos (adenoide, de células claras, sólido, entre otros); sólo 10% fueron basoescamosos. De los pacientes que tuvieron metástasis a distancia, fallecieron por esta causa 33 de 35 (94.3%), y de los que tuvieron metástasis regionales, cinco de 13 (38.5%). La mayoría de los casos con metástasis regionales se trataron con cirugía y radioterapia, con respuesta adecuada, y los que presentaron metástasis a distancia se trataron con quimioterapia. La sobrevida promedio de los pacientes fue de 54 meses: 24 meses para metástasis a distancia y 87 meses para metástasis regionales (P.0006).⁸

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clasifica a los CBC con alta tasa de recurrencia y potencialmente invasivos a los que se localizan en la oreja, la nariz, el párpado y el labio (zona H), e histológicamente al infil-



Figura 2.

trante, micronodular, basoescamoso y escleroso o morfeiforme. A pesar de que la mayoría son no muestran dolor, pueden tener un comportamiento agresivo con invasión perineural (menos de 0.2%) y metástasis; cuando se presenta la primera, es conveniente realizar una resonancia magnética para observar la extensión del tumor y tratarlo con CMM con radioterapia adyuvante.³ Los factores que se asocian a recaída local son: el tamaño (≥ 2 cm, sobre todo ≥ 4 cm), topografía (centrofacial y pabellones auriculares), larga evolución e invasión profunda (principalmente en hueso y cartílago). El subtipo histológico agresivo, la diseminación perineural y vascular afectan de forma negativa en el pronóstico.¹² Otros autores los clasifican de acuerdo con el riesgo: bajo, mediano y alto. Entre los factores de riesgo bajo se encuentra el CBC tumoral: que sea un tumor primario con bordes bien definidos, tamaño de <6 mm en la zona de alto riesgo, <10 mm en la zona de mediano y <20 mm en la zona de bajo riesgo, así como tumor circunscrito, sin invasión perineural ni en estructuras profundas. Entre los factores de mediano riesgo se encuentran el CBC tumoral, superficial y micronodular circunscrito: que sea un tumor primario con bordes bien definidos, en caso del tumoral con tamaño >6 mm en la zona de alto riesgo, >10 mm en la zona de mediano y >20 mm en la zona de bajo riesgo, sin invasión perineural ni en estructuras profundas. Y entre los CBC de alto riesgo se encuentran el micronodular, el trabecular y el morfeiforme: tumor primario o recidivante, tipo clínico agresivo y/o de bordes mal definidos, tamaño >6 mm en la zona de alto riesgo, >10 mm en la zona de mediano, >20 mm en la zona de bajo riesgo, invasión perineural y en estructuras profundas.¹³

BIBLIOGRAFÍA

- Verkouteren J, Smedinga H, Steyerberg E, Hofman A y Nijsten T, Predicting the risk of a second basal cell carcinoma, *Journal of Investigative Dermatology* 2015; 135:2649-56.
- Walling H, Fosko S, Geraminejad P, Whitaker D y Arpey C, Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management, *Cancer and Metastasis Reviews* 2004; 23:389-402.
- Lewin J y Carucci J, Management of aggressive basal cell carcinoma, *Curr Derm Rep* 2015; 4:213-20.
- Lohuis P, Joshi A, Borggreven P, Vermeeren L, Zupan B, Al A *et al*, Aggressive basal cell carcinoma of the head and neck: challenges in surgical management, *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273:3881-89.
- Lupu M, Caruntu C, Ghita M, Voiculescu V, Voiculescu S y Rosca A, Gene expression and proteome analysis as sources of biomarkers in basal cell carcinoma, *Disease Markers* 2016; 1-9.
- Saucedo A, Gutiérrez R y Medina A, Cáncer de piel en el Centro Dermatológico Pascua. Estudio epidemiológico de 10 años, *Dermatología Rev Mex* 2005; 49:231-9.
- Hernández S, Medina A, López A y Alcalá D, Epidemiología del cáncer de piel en pacientes de la Clínica de Dermato-oncología del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. Estudio retrospectivo de los últimos ocho años, *Dermatol Rev Mex* 2012; 56(1):30-7.
- McCusker M, Basset N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A *et al*, Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of the disease, *European Journal of Cancer* 2014; 50:774-83.
- Tang S, Thompson S y Smee R, Metastatic basal cell carcinoma: case series and review of the literature, *Australasian Journal of Dermatology* 2016; 1-4.
- Mulvaney P, Higgins W, Dufresne R, Cruz A y Lee K, Basal cell carcinoma of the ear are more aggressive than on other head and neck locations, *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(5):924-6.
- Bucci T, Santoro A, Pannone G, Rodríguez J, Fior A y Francesco P, Metastatic basosquamous carcinoma: report of two cases and clinicopathological considerations, *International Journal of Surgical Pathology* 2016; 24(8):726-32.
- Vega M. y Granados M, *Atlas de dermatooncología. Carcinoma basocelular*, capítulo 4, 2015; 13-18.
- Torres V, Camacho F, Mihm M. *Dermatología práctica Ibero-Latinoamericana*. 2ª ed. México: Encuentros Científicos Académicos S.C., 2012.