

Invasión perineural en neoplasias cutáneas

Perineural invasion in cutaneous tumors

Liliana Alejandra Díaz Ponce de León,¹ Alexander Miller² y Carlos Andrés García Rementería³

¹ Dermatóloga, práctica privada, Chihuahua, Chihuahua, México

² Dermatólogo y cirujano dermatólogo, Yorba Linda, California, Estados Unidos

³ Dermatólogo y cirujano dermatólogo, Southwestern Dermatology, Oklahoma City, Oklahoma, Estados Unidos

RESUMEN

La invasión perineural (IPN) representa el hallazgo de células neoplásicas en la circunferencia de un nervio, que involucran las capas que lo recubren. Es un fenómeno frecuentemente identificado de manera incidental en neoplasias cutáneas de cabeza y cuello, y confiere un peor pronóstico. Entre los factores de riesgo conocidos se encuentran la inmunosupresión, exposición a radiación, subtipo histológico agresivo, diámetro y topografía. La mayoría de los pacientes están asintomáticos o tienen manifestaciones muy inespecíficas como sensación de adormecimiento u hormigueo, en casos más avanzados se presenta con dolor, parestesias y déficits neurológicos motores. En carcinoma basocelular se observa IPN en 0.18-3% de los casos. En carcinoma espinocelular (CEC) primario se encuentra IPN en 2.5-5.95% y hasta en 14% de los tumores recurrentes. En el carcinoma aneural microquístico se observa invasión perineural hasta en 59% de los casos. El diagnóstico histopatológico puede resultar difícil en secciones de rutina, el uso de la cirugía micrográfica de Mohs permite el estudio completo de los márgenes en secciones horizontales, y actualmente se le considera el tratamiento de elección ya que ha demostrado superioridad comparada con la escisión estándar.

PALABRAS CLAVE: invasión perineural, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, cirugía micrográfica de Mohs.

Introducción

La invasión perineural (IPN) es una forma de diseminación de los tumores y contribuye a su morbilidad y mortalidad. Con mayor frecuencia es asintomática, aunque puede llegar a ocasionar dolor, parestesias o déficits motores, por lo que se requiere de un alto índice de sospecha. Esta revisión está enfocada a la IPN en tumores

ABSTRACT

Perineural invasion (PNI) represents the presence of neoplastic cells surrounding nerves, involving all its covering layers. This phenomenon is usually an incidental finding of cutaneous malignancies affecting head and neck, and usually represents a prognostic indicator of poor outcome. There are known risks factors, including immunosuppression, radiation exposure, aggressive histologic subtype, diameter and topographical anatomy. Most patients are asymptomatic or have non-specific symptoms like numbing or tingling; severe cases develop pain, paresthesia or motor neurological deficits. The incidence of PNI in basal cell carcinoma is 0.18-3%, in squamous cell carcinoma 2-5-5.95%, increasing to 14% in recurrent tumors. In microcystic adnexal carcinoma PNI is found in 59%. Histopathological diagnosis can be difficult in routine sections; Mohs micrographic surgery allows full examination of the margins and it's consider the technique of choice, since it has shown to be superior compared to standard excision.

KEYWORDS: perineural invasion, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, Mohs micrographic surgery.

cutáneos (tabla 1), la mayoría de los cuales aparecen en la cabeza y el cuello.

Definición

La invasión perineural es un fenómeno en el que se observa extensión tumoral dentro, alrededor o a través de un nervio.¹ Ha sido difícil establecer una definición exac-

CORRESPONDENCIA

Dra. Liliana Alejandra Díaz Ponce de León ■ lilianadpl.derma@gmail.com ■ Teléfono: 61 4127 5702
Calle Trasviña y Retes 3904, Colonia San Felipe, Segunda Etapa, C.P. 31203, Chihuahua, Chihuahua, México

Tabla 1. Tumores cutáneos con invasión perineural

- Carcinoma basocelular (CBC)
- Carcinoma espinocelular (CEC)
- Carcinoma aneural microquístico (CAM)
- Melanoma maligno neurotrópico
- Tumores de anexos
- Otros tumores: fibroxantoma atípico, queratoacantoma, tumor pilar proliferante

ta, ya que existen controversias en cuanto a los criterios histológicos. Mientras que algunos autores consideran como IPN el hallazgo de células neoplásicas en el perineuro, otros hacen el diagnóstico al encontrar células tumorales en cualquiera de las tres capas que recubren el nervio, o con la presencia de nidos tumorales que involucren al menos 33% de su circunferencia.^{2,3}

La IPN se identifica más frecuentemente de manera “incidental”, es decir, cuando se encuentra en el estudio histopatológico en un paciente asintomático y sin evidencia radiológica. A esta forma de IPN también se le ha llamado mínima o microscópica. Por otro lado, la IPN es “clínica” cuando el paciente presenta síntomas neurológicos o evidencia radiológica.⁴

Factores de riesgo

Existen factores de riesgo conocidos para invasión perineural. La inmunosupresión y exposición a radiación se asocia significativamente con la IPN.⁵

En el carcinoma espinocelular (CEC), la IPN se relaciona de forma importante con tumores localizados en la cabeza y el cuello; de mayor diámetro, recurrentes, así como de subtipo histológico moderado y muy poco diferenciado.^{5,6}

Clínicamente, la presencia de signos y síntomas como dolor, disestesias, sensación de hormigueo, ardor o formicación; o en una exploración física con datos de compromiso neurológico (debilidad, diplopía, visión borrosa, fasciculaciones, oftalmoplejía, entre otros) sugieren la presencia de invasión perineural.⁷

Anatomía

Los nervios periféricos están formados por haces de fibras nerviosas, cubiertas por tres capas: endoneuro, perineuro y epineuro. El endoneuro es una capa de tejido conectivo laxo que rodea cada fibra nerviosa individualmente; dentro del endoneuro cada fibra está rodeada de un fluido similar al líquido cefalorraquídeo que ayuda a constituir la barrera hemato-nerviosa. El perineuro es una capa de tejido conectivo especializada (células endoteliales) que

rodea cada fascículo de fibras nerviosas, funciona como una barrera permeable pero selectiva. La capa más externa, el epineuro, consiste en tejido conectivo denso (fibras de colágeno y elastina), irregular, que rodea el nervio periférico y llena los espacios entre los fascículos, esta capa contiene el suministro vascular del nervio.^{8,9}

La invasión perineural se informa más frecuentemente en tumores localizados en la cabeza y el cuello, y afecta sobre todo los nervios trigémino y facial.¹⁰ Existen pocos casos reportados fuera de esta topografía.

Nervio trigémino

El nervio trigémino (V) es el más vulnerable a IPN en cáncer de piel, ya que provee inervación en áreas de la cabeza y el cuello expuestas a radiación UV.⁸ Se compone de una raíz sensitiva y una raíz motora. Después de salir del puente, el nervio trigémino discurre a través del borde superior de la porción petrosa del temporal hacia el ganglio de Gasser, y a continuación se divide en sus tres ramas principales:

Nervio oftálmico (V1): inerva el ojo incluyendo la córnea y la conjuntiva, la piel del párpado superior, la frente, el dorso nasal y las mucosas de las cavidades nasales y los senos paranasales.

Nervio maxilar (V2): inerva la piel de la región temporal anterior, cigomática e infraorbitaria. Inerva sensitivamente el paladar, los dientes superiores y sus encías, así como la mucosa del seno maxilar.

Nervio mandibular (V3): inerva los músculos masticadores, el músculo milohioideo y el vientre anterior del músculo digástrico, así como los músculos tensor del velo del paladar y tensor del tímpano. Sus ramos sensitivos inervan la piel de la región temporal posterior, la mejilla y el mentón. Inerva los dientes inferiores, sus encías y los dos tercios anteriores de la lengua.¹¹

Nervio facial

El nervio facial (VII) tiene componentes sensitivos, motores y parasimpáticos. Se une al tronco encefálico en el ángulo pontocerebeloso. La raíz lateral, también conocida como nervio intermedio, contiene las fibras sensitivas y parasimpáticas; y la medial está compuesta por axones motores.¹²

Las raíces sensitiva y motora cruzan la fosa craneal posterior y abandonan la cavidad craneal a través del conducto auditivo interno. Tras entrar en el conducto del nervio facial, en la porción petrosa del hueso temporal, las dos raíces se fusionan, dando lugar al nervio facial.

El tronco principal del nervio facial emerge a través del foramen estilomastoideo y, después de suministrar

varios pequeños ramos, discurre a través de la glándula parótida. Termina en un plexo de cinco grandes ramos terminales que inervan los músculos de la expresión facial: temporal, cigomático, bucal, marginal de la mandíbula y cervical.¹³

Mediante resonancia magnética y tomografía computarizada, Williams y colaboradores evaluaron la evidencia de invasión perineural en 35 pacientes con diagnóstico de carcinoma espinocelular o basocelular en la cabeza. Establecieron tres zonas de extensión perineural: periférica (zona 1), central o base del cráneo (zona 2) y cisterna (zona 3)¹⁴ (tabla 2).

Características clínicas

El 60 a 70% de los pacientes con IPN están asintomáticos, incluso cuando existe una afectación extensa.¹⁵ Los síntomas iniciales suelen ser sutiles e inespecíficos. Pueden comenzar como una sensación de adormecimiento u hormigueo que se pasa por alto si no se tiene la sospecha clínica.

En casos más avanzados, los síntomas sensitivos incluyen dolor facial, parestesias, ardor y adormecimiento. El dolor asociado a IPN incrementa gradualmente en intensidad y se cronifica si el tumor aumenta de tamaño y presiona el nervio. Los déficits neurológicos motores consisten en debilidad facial, ptosis, diplopia, visión borrosa, oftalmoplejia y fasciculaciones.¹⁰ Asimismo, una parálisis facial lentamente progresiva, que persiste después de seis meses, deberá orientar la sospecha a una etiología neoplásica.¹⁵ Algunos casos no se diagnostican a tiempo debido a que se confunden con parálisis de Bell, neuralgia del trigémino o evento cerebrovascular, lo que empeora el pronóstico del paciente.

En carcinoma espinocelular, la IPN se relaciona significativamente con la presencia de linfadenopatía regional palpable y dolor asociado con el tumor.⁵

Neurotropismo

Una vez que las células neoplásicas escapan de la masa tumoral principal y llegan al nervio, éstas se pueden diseminar proximal y distalmente. Usualmente la implicación comienza cerca de las terminales nerviosas en la dermis, para luego alcanzar los troncos nerviosos más grandes.¹⁵

Los mecanismos por los cuales el tumor se extiende hacia los nervios no se comprenden del todo. Anteriormente se creía que una vez dentro de la vaina nerviosa, las células tumorales se encontraban en un microambiente privilegiado inmunológicamente, lo que facilitaría la metástasis.³ Actualmente se sabe que la invasión perineural es un proceso dirigido y recíproco, que resulta de interacciones moleculares entre la neoplasia y el huésped.

Tabla 2. Clasificación zonal de infiltración perineural en tumores de cabeza y cuello

| |
|---|
| <p>Zona 1 V1: hasta la fisura orbitaria superior V2: hasta la apertura externa del foramen redondo V3: hasta la apertura externa del foramen oval VII: hasta la apertura externa del foramen estilomastoideo</p> |
| <p>Zona 2 V1, V2, V3: desde la zona 1 hasta el ganglio de Gasser VII: desde la zona 1 hasta el extremo lateral del conducto auditivo interno (CAI)</p> |
| <p>Zona 3 Todo el nervio desde el ganglio de Gasser o CAI hasta las cisternas o tronco del encéfalo</p> |

El microambiente del nervio está formado por un conjunto de células (macrófagos, fibroblastos y células de Schwann) que participan en la regulación de la homeostasis. Cambios en las condiciones de éste, como la expresión de factores neurotróficos, alteraciones de la permeabilidad y afinidad promueven la invasión por parte de la neoplasia. Por ejemplo, en el cáncer de páncreas, la expresión del factor neurotrófico derivado de una línea celular glial (GDNF) por parte de los macrófagos, se correlaciona con la presencia de invasión perineural.⁹

Carcinoma basocelular

Aunque es poco frecuente, la implicación perineural en el carcinoma basocelular se considera un parámetro para clasificarlo como de “alto riesgo”.¹⁶ Se observa IPN desde 0.18 hasta en 3% de los casos, asociado más comúnmente con subtipos agresivos como el infiltrante, morfeiforme, micronodular y basoescamoso.¹⁵ Ratner y colaboradores¹⁷ encontraron invasión perineural hasta en 10% de los pacientes referidos para realizar cirugía de Mohs. Es más común en pacientes masculinos, y afecta en primer lugar la nariz, seguido de las mejillas, y la frente. Presentar un CBC recurrente después de escisión quirúrgica o criocirugía es un factor de riesgo para IPN. En carcinoma basocelular con IPN tratado con cirugía de Mohs se observa una recurrencia a cinco años de 7.7%.¹⁸

Carcinoma espinocelular

Se observa invasión perineural en 2.5 a 5.95% de los pacientes con CEC primario, y de hasta 14% en CEC recurrente. Generalmente afectan la cabeza y el cuello; se asocian con tumores de mayor diámetro (≤ 1 cm: 13.3%, 1-2 cm: 42.2%, ≥ 2 cm: 44%), dolorosos y con linfadenopatía palpable.^{19,20}

Un factor de riesgo importante para IPN es el subtipo histológico y el grado de diferenciación, se ha encontrado

que más de la mitad de los casos corresponden a tumores moderadamente diferenciados y casi un tercio a muy poco diferenciados.²⁰ Asimismo, en múltiples estudios se ha confirmado que la IPN es más común en tumores recurrentes y suele ser necesario realizar más estudios en cirugía micrográfica de Mohs (CMM) para obtener márgenes libres.⁵

Carcinoma aneural microquístico

El CAM es un tumor aneural maligno que tiene un patrón de crecimiento infiltrativo y altas tasas de recurrencia local después de la escisión estándar.²¹ Afecta con mayor frecuencia la cabeza y el cuello, especialmente el labio o el pliegue nasolabial en pacientes de 60 a 70 años de edad. En este tipo de tumor la infiltración perineural se observa de 17 hasta 59% de los pacientes, de los cuales el 85% corresponde a tumores recurrentes. La cirugía de Mohs se considera el estándar de oro del tratamiento.^{22,23}

Abordaje

Histopatología

La identificación a nivel histológico puede ser difícil y puede obviarse en secciones de rutina, la invasión perineural suele encontrarse más fácilmente con el uso de cirugía micrográfica de Mohs (CMM), ya que las secciones congeladas horizontales permiten una evaluación completa de los márgenes.

Al examinar el tejido, el hallazgo de inflamación puede sugerir la presencia de IPN en el área. Se debe tomar en cuenta que las células neoplásicas que invaden el nervio pueden tener una imagen histológica diferente del mismo tumor en otras áreas del tejido.¹⁵

Los cortes seriados de los nervios con IPN se alternan con secciones histológicas que aparentemente se encuentran libres; se cree que estas áreas representan artefactos secundarios a torsión del espécimen durante el procesamiento.¹⁷

La invasión perineural se puede confundir con fibrosis peritumoral, la cual suele ser más llamativa en pacientes con cirugía o radiación previa. Es posible utilizar tinciones especiales como S-100 para facilitar su identificación.²

Estudios de imagen

La resonancia magnética es el estudio de elección debido a que tiene mayor sensibilidad para descartar afección segmentaria del nervio.¹⁰ Los principales hallazgos son captación de contraste en secuencias T1 en la circunferencia del nervio, así como incremento del diámetro y obliteración de los paquetes grasos yuxtaforminales. Con

tomografía computarizada se podría observar si existe erosión a nivel de los forámenes que albergan los nervios afectados.^{8,10}

Tratamiento

La cirugía de Mohs se considera el método de elección ya que ha demostrado superioridad comparada con la escisión estándar. Logra menores tasas de recurrencia y tiene mayor sensibilidad para la detección de IPN que la escisión estándar.⁸

Después de la escisión completa del tumor con márgenes negativos e IPN incidental que afecta nervios menores de 0.1 mm de diámetro, tradicionalmente se ha sugerido que el manejo deberá limitarse a seguimiento y observación estrecha. Y en el caso de IPN clínica, que afecta nervios mayores a 0.1 mm, incluso aunque se obtengan márgenes quirúrgicos negativos, estaría indicada la radioterapia adyuvante.

Gupta y colaboradores⁴ proponen dividir a los pacientes en tres grupos:

- Bajo riesgo: IPN incidental, intratumoral, focal, que involucra nervios pequeños (<0.1 mm), limitada a la dermis, y que ocurre en tumores primarios. Para estos pacientes podría ser apropiada la cirugía. En caso de que presenten características de alto riesgo como inmunosupresión, tumor mayor de 2 cm o baja diferenciación se deberá individualizar la decisión de agregar radioterapia adyuvante.
- Mediano riesgo: IPN incidental con cualquiera de las características de alto riesgo de IPN (tabla 3). Estos pacientes se benefician de la radioterapia adyuvante.
- Alto riesgo: IPN clínica. Se indica resección quirúrgica más radioterapia adyuvante, o únicamente radioterapia definitiva o paliativa, según sea el caso.

Se debe tomar en cuenta que la adición de radioterapia adyuvante no reemplaza a la cirugía de Mohs como estrategia quirúrgica de elección. Al comparar la CMM más radioterapia adyuvante, contra escisión estándar más ra-

Tabla 3. Características específicas de la IPN asociadas con mal pronóstico⁴

| |
|--|
| IPN extratumoral |
| Implicación de nervios de gran calibre (>0.1 mm) |
| Invasión mas allá de la dermis |
| IPN detectada en un tumor recurrente |
| IPN difusa intratumoral |

dioterapia adyuvante para el tratamiento de CEC y CBC con IPN incidental, se encontró una sobrevida de 84% para CMM y 68% para escisión estándar, así como control local de 86 y 76%, respectivamente.²⁴

El papel de la biopsia de ganglio centinela en pacientes con CEC e IPN incidental no está bien definido. Sin embargo, en 15 a 20% de estos pacientes se encuentra implicación subclínica de los ganglios linfáticos.⁴

Conclusión

Hasta ahora no se cuenta con una definición unificada para el término “invasión perineural”, asimismo, permanece desconocida la razón por la cual algunos carcinomas tienen predilección por invadir los nervios. Sin embargo, es claro que este fenómeno resulta de una interacción recíproca entre la neoplasia, el microambiente de las fibras nerviosas y el estroma.

En la evaluación de pacientes con cáncer de piel en la cabeza y el cuello, que se encuentran próximos a nervios craneales, es crucial realizar un abordaje adecuado y enfocarse en realizar una exploración física neurológica apropiada. Aunque se ha sugerido que la IPN es un marcador de enfermedad más agresiva, su hallazgo aún genera incertidumbre al momento de elegir el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Batsakis J, Nerves and neurotropic carcinomas, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94:426-7.
- Dunn M, Morgan MB y Beer TW, Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition, *Dermatol Surg* 2009; 35: 214-21.
- Liebig C, Ayala G, Wilkis JA, Berger DH y Albo D, Perineural invasion in cancer: a review of the literature, *Cancer* 2009; 115:3379-91.
- Gupta A, Veness M, De Ambrosio B, Selva D y Huilgol SC, Management of squamous cell and basal cell carcinomas of the head and neck with perineural invasion, *Australas J Dermatol* 2016; 57:3-13.
- Campoli M, Brodland DG y Zitelli J, A prospective evaluation of the clinical, histologic, and therapeutic variables associated with incidental perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma, *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:630-6.
- Chu M, Beal B *et al*, Predictors for the presence of perineural invasion (PNInv) in cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) identified by stepwise logistic regression analysis Melinda, *J Am Acad Dermatol* 2014; 70 Suppl 1:AB138.
- Verburg M, Lang M, Mühlstädt M, Klein A *et al*, Cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: report on eight cases and review of the literature, 2015; 230:135-42.
- Pérez García M, Mateu Puchades A y Sanmartín Jiménez O, Perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma, *Actas Dermosifilográficas* 2019; 110:426-33.
- Bakst RL y Wong RJ, Mechanisms of perineural invasion, *J Neurol Surg B Skull Base* 2016; 77:96-106.
- Brea Álvarez B y Tuñón Gomez M, Diseminación perineural en tumores de cabeza y cuello, *Radiología* 2014; 56:400-12.
- Paulsen F, Encéfalo y médula espinal. En *Sobotta. Atlas de anatomía humana. Cabeza, cuello y neuroanatomía*, Barcelona, Elsevier, 2018, pp. 345-91.
- Crossman AR y Neary D, Nervios craneales y núcleos de los nervios craneales. En *Neuroanatomía. Texto y atlas en color*, Barcelona, Elsevier, 2020, pp. 99-112.
- Drake RL, Vogl AW y Mitchell AWM, Cabeza y cuello. En *Gray anatomía para estudiantes*, Barcelona, Elsevier, 2015, pp. 835-1135.
- Williams LS, Mancuso AA y Mendenhall WM, Perineural spread of cutaneous squamous and basal cell carcinoma: CT and MR detection and its impact on patient management and prognosis, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:1061-9.
- Feasel AM, Brown TJ, Bogle MA, Tschen JA y Nelson BR, Perineural invasion of cutaneous malignancies, *Dermatol Surg* 2001; 27:531-42.
- Bichakjian C, Armstrong A, Baum C *et al*, Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma, *J Am Acad Dermatol* 2018; 73: 540-59.
- Ratner D, Lowe L, Johnson TM y Fader DJ, Perineural spread of basal cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery, *Cancer* 2000; 88:1605-13.
- Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D *et al*, Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia. III Perineural invasion, *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:458-63.
- Tang JC, Kim SL y Stratman EJ, Measuring the depth of perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma: implications for biopsy technique, *Dermatol Surg* 2018; 44:1170-3.
- Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D *et al*, Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia. II Perineural invasion, *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:261-6.
- Mamic M, Manojlovic L, Sutton P *et al*, Microcystic IL. Microcystic adnexal carcinoma: diagnostic criteria and therapeutic methods. Case report and review of the literature, *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018; 47: 1258-62.
- Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D *et al*, Microcystic adnexal carcinoma: treatment with Mohs micrographic surgery, *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:295-300.
- Salerno S y Terrill P, WILL MAC be back?, *ANZ J Surg* 2003; 73: 830-2.
- Kropp L, Balamucki CJ, Morris CG *et al*, Mohs resection and postoperative radiotherapy for head and neck cancers with incidental perineural invasion, *Am J Otolaryngol* 2013; 34:373-7.