

Título: Neoplasias cutáneas malignas. Tratamiento y seguimiento.

Autores:

Dr. Manuel Salazar Sedano.
Especialista de 2do. Grado en Dermatología, Máster en enfermedades infecciosas.
Profesor Auxiliar.

Dra. Annabel del Carmen Castro Turuseta.
Especialista de 1er. Grado en Dermatología, Instructora.

Dra. Sonia Eduarda Collazo Caballero.
Especialista de 2do. Grado en Dermatología, Máster en enfermedades infecciosas,
Profesora Auxiliar y Consultante.

Servicio de Dermatología
Email: dermat@hha.sld.cu

Introducción.

Los carcinomas de células basales y espinocelulares son lesiones cutáneas malignas con células similares a las de la capa basal y del cuerpo espinoso respectivamente, clasifican como los más frecuentes entre todos los cánceres y los de mayores posibilidades de curación, tanto en Cuba como en otros países. Otros carcinomas de los anejos cutáneos son poco frecuentes.

Los factores etiológicos están relacionados con el fototipo de piel, de modo que los menos pigmentados son más susceptibles y las condiciones tropicales por la calidad de penetración de los rayos ultravioleta a través de la atmósfera.

Objetivos:

- Optimizar la atención a los pacientes portadores de carcinomas cutáneos.
- Personalizar el tratamiento adecuado para cada paciente.
- Valorar los procedimientos que permitan mejorar la calidad y seguridad en la atención.
- Ubicar el trabajo en base de datos que faciliten estudios investigativos.
- Proveer seguimiento periódico a todos los pacientes incluidos.

Desarrollo.

Estructura asistencial básica:

Recursos humanos:

- Un especialista en Dermatología, responsable del protocolo.
- Un residente de Dermatología.

Recursos materiales.

- Necesarios con prioridad para diagnóstico: los relacionados con laboratorio de histopatología. Con menos frecuencia los requeridos para estudios generales de laboratorio clínico y de imagenología. Material gastable de salón de operaciones y para consulta externa.

Incluyendo antisépticos y antibióticos tópicos. Nitrógeno líquido.
5fluorouracilo tópico.

- Equipamiento: equipos de electrocirugía para salón de operaciones y consulta externa. Equipo de rayos laser, equipo de Criospray.

Participación de los profesionales y servicios implicados:

- Especialista en Dermatología: evaluación de los pacientes que serán incluidos.
- Residente de dermatología: encargado de la confección de historias clínicas y demás manejos complementarios.
- Servicios implicados:
 - laboratorio clínico: realizará los estudios hematológicos y hemoquímica ordenados.
 - Imagenología: realizará los estudios de ultrasonido, TAC o Rayos X, si fueran ordenados.
 - Histopatología: procederá con los estudios de biopsias.

Procesos asistenciales obligados:

Criterios de universo de trabajo. Serán evaluados todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma cutáneo, procedentes de áreas de salud o de otros servicios del hospital.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma.
- Pacientes que acepten ser incluidos en el protocolo, previa firma de consentimiento informado.
- Pacientes sin impedimento para continuar bajo seguimiento programado.

Criterios de exclusión. Solo los pacientes que no puedan concurrir al seguimiento periódico.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

a) Anamnesis. Interrogar sobre antecedentes patológicos familiares de xeroderma pigmentosum, antecedentes patológicos personales de queratosis actínica (campesinos, marineros), fundamentalmente en individuos de tez blanca, otras enfermedades crónicas de la piel, o el antecedente de enfermedad tumoral de la piel u otras. Precisar los síntomas, describiendo tiempo y secuencia de aparición de los mismos. Desde el punto de vista clínico, el cáncer de la piel (no melanoma) puede asumir una o varias de las siguientes formas de evolución:

- ✓ asintomático
- ✓ crecimiento de lesión dérmica pre-existente

- ✓ ulceración de la lesión
- ✓ sangramiento de la lesión
- ✓ metástasis linfática regional.
- ✓ Dolor

El estado general rara vez está comprometido salvo lesiones extensas de larga evolución.

b) Examen físico. Examen de la lesión tumoral, precisando tamaño (en cm), localización, situación, número, aspecto y características (bordes, forma, coloración, altura, ulceración, nódulos perlados, telangiectasias, rodete infiltrativo subcutáneo, sangramiento); así como la presencia de adenopatías metastásicas regionales y características de las mismas (tamaño, número, consistencia, movilidad, ulceración).

Examen físico general, valorando el estado general del paciente y la presencia de otras lesiones tumorales de la piel o metástasis.

c) Exámenes complementarios.

Estudios de laboratorio clínico: hemograma, hemoquímica, coagulograma y otros, en dependencia de criterio clínico.

Imágenes.

-Rx de tórax: valoración preoperatoria y presencia de metástasis pulmonares (muy raras).

-Rx de hueso cuando se trate de lesiones fijas sobre estructuras óseas, vistas laterales y oblicuas.

-TAC cuando sea necesario determinar límites del tumor.

-Fotografía de la lesión o lesiones y del resultado terapéutico.

-Biopsia para estudio histopatológico

HISTOPATOLOGIA Y FORMAS CLINICAS

Lesiones precancerosas

- Queratosis actínica (solar, senil) - Dermatitis por radiación
- Enfermedad de Bowen (carcinoma in situ) - Leucoplasia (displasia de mucosa)
- Eritroplasia de Queyrat - Xeroderma pigmentosum

Lesiones malignas

Los tipos histológicos más frecuentes son el carcinoma de células basales y el carcinoma espinocelular (no incluimos los carcinomas de anejos de la piel ni otros tumores de anejos por la baja incidencia de estos).

Formas clínicas del carcinoma de células basales: nódulo ulcerativo, pigmentado, fibroepitelioma, síndrome de carcinoma basocelular nevoide, ulcus rodens, infiltrante, terebrante, plano cicatrizal.

Desde el punto de vista histológico, se describen las variedades:

- indiferenciado (tipo sólido) - diferenciado

- diferenciado con diferenciación de tipo queratósica , sebácea, adenoide, matrixial
- otras variantes histológicas, fibrosante o esclerosante tipo morfea, superficial multicéntrico, intraepitelial de Borst-Jadassohn, de células claras, de células granulares, adamantinoide.

Las formas clínicas del carcinoma de células escamosas:

- exofítica o vegetante (placa queratósica elevada, cuerno cutáneo, nodular)
- endofítica (infiltrante, ulcerado o no)
- mixta.

Las variedades histológicas son:

- variante convencional
 - a. bien diferenciado (G1)
 - b. moderadamente diferenciado (G2-3)
 - c. poco diferenciado (G4 o de células fusiformes)
- otras variantes
 - a. adenoide o pseudoganglionar acantolítico
 - b. verrugoso
 - c. linfoepiteliode
 - d. productor de mucina

(Ver anexos sobre la Sistemática Diagnostica del Informe de Biopsia y la Histología del cáncer de la piel)

Estadamiento

Para este fin se realiza el sistema de Clasificación TNM, basado en el examen físico minucioso de la lesión, regional y general del paciente, y los exámenes complementarios que nos permitan definir con exactitud la extensión de la enfermedad.

La clasificación se aplica a carcinomas de la piel, excluyendo párpados (ver guía de oftalmología oncológica), vulva (ver guía de ginecología oncológica) y pene (ver guía de urología oncológica), excluye melanomas.

(Ver sistema de clasificación en anexos)

Prevención del carcinoma de la piel.-

Resulta importante tener presente el tratamiento preventivo del cáncer de la piel (no melanoma). Para ello se deben establecer los grupos de riesgo y llevarse a cabo las medidas de prevención primaria y secundaria.

Grupos de riesgo constitucional y de exposición: Aquellos individuos de tez blanca, ojos claros y rubios o pelirrojos, aunque en nuestro medio producto del intenso mestizaje podemos encontrar individuos afectados con características diferentes, expuestos a cualquiera de los principales agentes etiológicos del cáncer cutáneo (solos o combinados), como son la luz solar, las radiaciones ionizantes, las cicatrices por quemaduras y la exposición prolongada al alquitrán o derivados de hidrocarburos (y otras sustancias con potencial carcinogénico).

Prevención primaria específica para el cáncer de piel:

Consiste en la educación de la población sobre todo lo referente a evitar la exposición de la piel a los carcinógenos físicos y químicos hasta ahora conocidos, con enfatizando

el valor de las quemaduras solares en la infancia. Modificar hábitos de vestir y de comportamiento.

Prevención secundaria:

Consiste en el diagnóstico y el tratamiento de las lesiones precancerosas de la piel y del cáncer incipiente. Debido a la accesibilidad de las lesiones tumorales malignas de la piel y a las posibilidades de curación que existen para estas neoplasias, las mismas no suelen tener impacto significativo sobre las cifras de mortalidad por cáncer si bien tienen notable importancia como causantes de deformidades, desfiguraciones del rostro y costo económico por la elevada frecuencia..

Las medidas de prevención primaria y secundaria, así como el tratamiento temprano y adecuado del cáncer ya establecido, permiten obtener buenos resultados desde el punto de vista de la curabilidad, salvaguardando, en la medida de lo posible, el adecuado resultado estético y funcional para el paciente.

Luego de todos los exámenes anteriores, se procederá a estadificar al paciente por el Sistema de clasificación TNM y el agrupamiento por estadios más vigente de la AJCC del 2010.

TUMOR PRIMARIO (T)	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: enfermedad de Bowen
T1	Tumor menor de 2 cm de diámetro mayor con menos de 2 signos de alto

	riesgo
T2	Tumor mayor de 2 cm en su diámetro mayor o cualquier tamaño con 2 o mas signos de alto riesgo
T3	Tumor con invasión maxilar órbita o hueso temporal
T4	Tumor con invasión esquelética axial o apendicular o con invasión perineural de los nervios de la base del cráneo. Signos de alto riesgo: carcinoma de células escamosas del párpado. CCE del borde labial Invasión de mas de 2mm en profundidad Pobre o mala diferenciación
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
Nx	Ganglios linfáticos regionales que no pueden ser evaluados
N0	No metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral de hasta 2 cm de diámetro
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral con 3 cm o no más de 6 de diámetro mayor
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral con diámetro mayor de 3 cm y no mas de 6 o.....
N2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales con más de 6 cm de diámetro mayor
N2c	Metástasis en ganglios de cadenas linfáticas bilaterales o contralaterales de más de 6 cm de diámetro mayor
N3	Metástasis en ganglios linfáticos peri-rectales e inguinales, y/o iliacos internos bilaterales
METASTASIS A DISTANCIA	
M0	No metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

Nota: la invasión directa de pared rectal, piel perirrectal, tejido celular subcutáneo o esfínter anal no se considera T4

ESTADIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T 2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IV	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T-cualquiera	N3	M0
	T4	N-cualquiera	M0
	T-cualquiera	N-cualquiera	M1

American Joint Committee on cancer, 2010.

Criterios de Tratamiento:

Principios generales para el tratamiento del Carcinoma de Piel:

Tratamiento según estadio clínico

Es indispensable tener confirmación histológica del tumor, para poder aplicar cualquier método terapéutico.

Estadio 0, I (Opciones):

1- Quimioterapia.

5-FU (5-Fluorouracilo tópico). Aplicar la crema localmente, en forma circunscrita sobre el área de la lesión, dos veces al día durante 6 a 8 semanas (esta modalidad se recomienda para carcinomas basales de tipo plano). Evaluar respuesta al tratamiento 6 semanas después de concluido el mismo. Si la lesión persiste, debe procederse al tratamiento quirúrgico.

2- Criocirugía. (Si carcinoma basocelular, T1 y T2): dos aplicaciones de 1 minuto y medio cada una. Descongelar y repetir. Únicamente podrá realizarse este tratamiento si se dispone de equipamiento adecuado y el médico está debidamente entrenado.

Estadios I-III (si el tumor es resecable) (Opciones):

1- Triple terapia o terapia combinada: consiste en curetaje del tumor con coagulación del sangrado y lecho del tumor hasta los límites macroscópicamente determinados por la experiencia del dermatólogo y finalmente complementada con criocirugía.

2- Cirugía. Resección amplia de la lesión con un radio por fuera de la misma en tejido sano (margen de seguridad oncológico, óptimamente de un radio de la lesión), con inclusión del tejido adiposo subyacente. Si es necesario, debe hacerse reconstrucción posterior (injerto libre o colgajo). Puede permitirse el cierre por segunda intención.

En la variedad carcinoma basocelular adenoquístico, se realizará tratamiento quirúrgico, solo se indicará radioterapia como opción ante la imposibilidad de realizar cirugía requiriendo el caso un seguimiento más acucioso.

3- Radiaciones ionizantes. Requiere biopsia previa de la lesión.

a) Si la lesión es superficial y/o menor de 2 cm: radiaciones ionizantes con energía superficial (Rgt) sobre la lesión. Dosis diaria 1,5-2 Gy/tumor o su equivalente. Dosis total: 70 Gy o su equivalente. Duración del tratamiento entre 4 y 6 semanas.

b) Si la lesión es infiltrante y/o mayor de 2 cm: radiaciones ionizantes con energía mayor (Rgt o Co60) sobre la lesión. Dosis diaria: 1,5-2 Gy/tumor. Dosis total: 70 Gy. Duración del tratamiento entre 4 a 6 semanas.

Se valora la introducción de la cirugía de Mohs.

Estadio III (si el tumor es resecable)

Si T4 N0 M0:

- Cirugía. Resección ampliada de la lesión a la demanda, con exéresis de hueso, músculo o cartílago si fuera necesario. Incluirá amputación o desarticulación, toracectomía parcial o craniectomía parcial, en dependencia de la localización del tumor. Debe valorarse la posibilidad de reconstrucción del área afectada previamente, con la técnica factible..

Cualquier T N1

- Cirugía. Resección ampliada de la lesión, con iguales especificaciones que las descritas para T4 N0 M0, añadiendo la disección linfática regional radical en continuidad..

Si el tumor está localizado en extremidades, la cirugía consistirá en una resección ampliada de la lesión con linfadenectomía radical o funcional, loco regional, en

continuidad, de ser posible. Si fuera necesaria la reconstrucción, puede llevarse a cabo en uno o más tiempos quirúrgicos.

Si el tumor está localizado en cráneo, tronco o cuello (resecable):

- Cirugía. Resección simple de la lesión primaria con un radio por fuera del borde externo palpable de la misma y disección linfática homolateral en bloque. Es válido todo lo expuesto para T4. Si el tumor asienta en el cuello, la disección linfática contralateral, radical o funcional, puede ser diferida o no, según el caso.

- Radiaciones ionizantes. Post-operatoria. Teleterapia (Co60 o acelerador lineal) sobre el lecho quirúrgico, según los resultados del estudio anátomo-patológico en relación al estado de los BSQ. Dosis total: 50 Gy. Dosis diaria: 1,8-2 Gy.

Estadio IV

Es necesario individualizar el tratamiento del paciente y evaluarse en centros especializados

-Si el tumor primario permite la resección quirúrgica y la metástasis a distancia es única y resecable, deberá procederse al tratamiento del T y del N (si existe), según corresponda, y realizar la exéresis de la metástasis (M) posteriormente.

-Si el tumor primario o la metástasis a distancia resulta irresecable, puede hacerse tratamiento con radiaciones ionizantes (Rgt o Co60) con intención paliativa sobre el tumor primario y/o la metástasis a distancia, con dosis similares a las expuestas anteriormente. El caso deberá ser discutido previamente con el radioterapeuta.

- Radiaciones ionizantes. Requiere biopsia previa de la lesión.

a) Si la lesión es superficial y/o menor de 2 cm: radiaciones ionizantes con energía superficial (Rgt) sobre la lesión. Dosis diaria 1,5-2 Gy/tumor o su equivalente. Dosis total: 70 Gy o su equivalente. Duración del tratamiento entre 4 y 6 semanas.

b) Si la lesión es infiltrante y/o mayor de 2 cm: radiaciones ionizantes con energía mayor (Rgt o Co60) sobre la lesión. Dosis diaria: 1,5-2 Gy/tumor. Dosis total: 70 Gy. Duración del tratamiento entre 4 a 6 semanas.

- Quimioterapia. Carcinoma epidermoide puede usarse 5 FU y Platino

Tratamiento de la epiteliomatosis múltiple.

Se tratará primero la lesión de mayor tamaño, o aquella ubicada en las proximidades de un orificio natural (oído externo, fosas nasales, cavidad bucal, genitales femeninos) y deben aplicarse las consideraciones correspondientes según el sistema TNM.

Tratamiento de las recidivas y persistencias tumorales.

En los casos que esto ocurra deberá tratarse adecuadamente luego de obtener el consenso del grupo de especialistas para obtener el resultado definitivo, pudiéndose del tratamiento inicial emplearse la cirugía o la radioterapia y depende de Cada caso debe servir para incrementar los conocimientos que permitan elevar la calidad terapéutica.

Recomendación: Se recomienda centralizar el tratamiento de estos pacientes en sitios debidamente acreditados y con personal calificado especialmente para estos tratamientos.

INDICADORES

<u>Indicadores de Estructura</u>		Estándar
Recursos humanos	% de personal calificado relacionado con el PA con entrenamiento específico disponible para su aplicación	100%
Recursos materiales	% de disponibilidad de reactivos de anatomía patológica relacionados con el PA	100%
	% de disponibilidad de imagenología relacionada con el PA	95%
	% de medicamentos disponibles según establece el PA	95%
Recursos organizativos	% de disponibilidad planilla de recolección de datos (PRD)	100%
	% de disponibilidad de la base de datos	100%
<u>Indicadores de Estructura</u>		Estándar
<u>Indicadores de Procesos</u>		Estándar
% de pacientes diagnosticados en el centro que son vistos en consulta de Dermatología		>98%
% de pacientes con confirmación histológica pre-operatoria		>95%
% de pacientes con criterios de cáncer de piel que son vistos en consulta antes de 21 días, desde la primera consulta en el Centro.		>90%
% de pacientes con criterios quirúrgicos a los que se les realizan intervenciones quirúrgicas acorde a las guías de práctica clínica.		>90%
% de pacientes con adecuado seguimiento (acorde a las presentes guías) en el seguimiento		>90%
% de pacientes perdidos de seguimiento		<10%
<u>Indicadores de Resultados</u>		Estándar
% de pacientes libres de la enfermedad a los 5 años		>95%
% de pacientes sin recidivas a los 5 años		>90%
% de pacientes con expectativa de vida superior a 5 años		>95%

Seguimiento

Todo paciente será consultado antes de 15 días de haber terminado el tratamiento inicial o haber sido biopsiado con los objetivos de evaluar el informe histopatológico y comprobar los resultados del tratamiento.

El seguimiento de consulta propuesto para los pacientes sería:

1er año ----- cada 3 meses 2do año ----- cada 4 meses

3er y 4to años ----- cada 6 meses 5to año y en adelante --- anual

En caso de recidiva o aparición de nueva lesión el seguimiento será de acuerdo con las condiciones y conductas de la lesión más reciente.

Sistemática del seguimiento: En este será evaluado el estilo de vida de los pacientes de acuerdo con las recomendaciones impartidas, también serán inspeccionados los sitios de lesiones tratadas y cicatrices buscando aumentos de volumen, aparición de recidivas, áreas de induración, engrosamientos, pérdida de la movilidad, fijación etc., o la aparición de nuevas lesiones premalignas y malignas.

Bibliografía

Alford, E.L., Baker, S.R., Shumrick, K.A. (1995). Midforehead Flaps. In Baker, S.R., Swanson, N.A. (Eds.). Local Flaps in Facial Reconstructions. St. Louis. Mosby.

Alfonso, J., Reis, F. Rol actual en anestesia y cuidados intensivos. (2012). Rev Bras Anesthesiol. (62) (1). pp, 118-133.

American Joint Committee on cancer. (2002). Carcinoma of the skin (excluding eyelid, vulva, and penis). AJCC Cancer Staging Manual, Recuperado de <http://www.cancerstaging.org/>.

Arenas, R., Avalos, D.E., Salas, A.J., Sálaz, O.M., Vázquez, H., y Vega, M.M. (2004). Pre-cancer. Atlas de dermatología. 3era Edición., México: Interamericana.

Beck, S. (2014). Cambiando el cáncer a enfermedad crónica. Rev Oncol Ecu, (24) (1), pp. 6-10.

De Argila, D., Pablo, L., Ortiz, R., Guerra, A., Iglesias, L. (2000). Tumores epidérmicos y metástasis cutáneas. Dermatología geriátrica. 16:267-303.

Fonseca, C.E. (2009). Tumores Epiteliales. Ferrándiz, F.C. Dermatología clínica. Tercera Edición. Barcelona. Ferrándiz, F.C Editor, pp. 353- 362.

Gallego, J.M., Giraldi, S.D., González, C.Y., Lasso, C.L., Moguera, D.L., Marin, D.L. (2002). Prevención y control del cáncer. Manizales: Cirugía plástica, Universidad de Caldas; Recuperado de <http://www.dermis.net/deia/imaje.asp>.

González, M, G., Núñez, Troconis, J. (2015). Tratamiento de las verrugas genitales. Una actualización. Rev Chil Obstet Ginecol, (80) (1), pp. 76-83.

Jerant, A., Johnson, J., Sheridan, C.D., Caffrey, T.J. (2000). Early detection and treatment of skin cancer. Am Fam Physician, (62), pp. 357-368.

Jaimes, N., Chen, L., Dusza, S, Carrera, C, Puig, S., Thomas, L. (2013). Clinical and dermatoscopic characteristic of desmoplastic melanomas. JAMA Dermatol, (149) (4), pp. 413-421.

Jaimes, N., Margoub, A. (2012). Improved diagnostic and prognostic strategies for desmoplastic melanomas. Melanoma letter, (30) (3). pp, 1-6.

Jurado, B, A., Vanessa, E., Suárez, R, E., Cedeño, A, A. (2013). Reconstrucción mamaria en telorragia de origen maligno. Rev Oncol Ecu, (23).

Li, H., Chiappinelli, K., Guzzetta, A., Easwaran, H., Yen, R. (2014). Immune Regulation by low dose of DNA methyltransferase inhibitor 5-azacitidine in common human epithelial cancer. *Oncotarget* (5). pp, 587-98.

Murtaza, M, Dawson, S, Tsui, D, Gale, D, Forshew, T, Piskorz, A. (2013). Non invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. . *Nature*. (493), pp. 108-112.

Murthy, V., Chamberlain, R. (2013). Defining a place for nipple sparing mastectomy in modern breast cancer: an evidence based review. *Breast J.* (19) (6). pp, 571-81

La Rosa, L, Valeria, P, S, Bruzzi, M, Trabiani, S, Arias, J, Lumi, C. (2013). Carcinoma escamoso de ano. Detección y seguimiento mediante anoscopia de alta resolución. *Rev Argent Coloproct.* (24) (4), pp. 199.

Peltomaki, P., (2012). Mutations and epimutations in the origin of cancer. *Exp Cell Res.* (318), pp. 299-310.