

❖ TUMORES DE PIEL NO MELANOMA

Departamento de Dermatología

Dra. Roxana del Águila
Dra. Nora Molinari
Dra. Romina Cozzani
Dra. Ferrua Celeste
Dra. Bobadilla Godoy Fanny
Dra. Sabrina Negrete

Unidad Funcional de Cirugía Micrográfica de Mohs

Dr. Abel González
Dr. Dardo Etchichury
Dra. Lucía Adamo

Unidad Funcional de Tumores No Melanoma

Dra. Roxana del Águila
Dr. Abel González
Dr. David Pereyra
Departamento de Dermatología

❖ CARCINOMA BASOCELULAR Y ESPINOCELULAR

Carcinoma Basocelular (CBC) y al Carcinoma Espinocelular (CEC), antiguamente denominados cánceres de piel no melanoma (CPNM), quedan incluidos actualmente bajo el nombre de Carcinomas Queratinocíticos (CQ).

De esta manera, se excluyen otros cánceres de piel no relacionados con las células queratinocíticas como fibrosarcomas, angiosarcomas, liposarcomas, leiomiomas, linfomas cutáneos, y el Carcinoma a células de Merkel.

Centramos el interés en el CBC y CEC por constituir el 95% de los tumores cutáneos (excluido el melanoma), y con tasas de incidencias en continuo aumento.

• CARCINOMA BASOCELULAR

El CBC es el tumor más frecuente en el ser humano. Se origina en las células pluripotentes de la capa basal epidérmica y de la vaina radicular externa del pelo a nivel del istmo inferior y de la protuberancia. Su conducta biológica se caracteriza por la invasión local, excepcionalmente presenta metástasis.

Su incidencia ha aumentado un 20% en los últimos diez años. Tres de cada diez personas tienen posibilidad de desarrollar un CBC. La relación entre el CBC y el CEC es 4/1. Es más frecuente en el sexo masculino, con un pico de incidencia a los 60 años, aunque cada vez más frecuente en jóvenes. Sólo 2 a 4% se presentan en

menores de 35 años. Predomina en áreas foto expuestas, ricas en unidades pilosebáceas, respetando las mucosas.

Se presenta especialmente en individuos de piel clara, FOTOTIPO 1-2. Prevalece en personas de edad y exposición solar frecuente: los que trabajan o practican deportes al aire libre, aquellos que están expuestos a fuentes de radiación ultravioleta artificial como ocurre por ejemplo con los soldadores, o por razones estéticas (camas solares). En algunos síndromes genéticos, y también en pacientes inmunodeprimidos existe una especial predisposición a desarrollar CBC múltiples.

Generalmente se desarrolla en sitios expuestos, aproximadamente el 80% son de cabeza y cuello

. Es un tumor de lento crecimiento y las metástasis son excepcionales. El verdadero riesgo está dado por la capacidad de invasión local. El tratamiento quirúrgico es efectivo en más del 90% de los casos. Algunos CBC en determinadas localizaciones anatómicas (sitios de alto riesgo), o debido a una mayor agresividad biológica pueden causar severa destrucción local e incluso la muerte; ésto puede suceder si son librados a su evolución natural (negligencia del paciente), o como consecuencia de tratamientos inadecuados.

❖ Variables clínicas del CBC

1. Formas de inicio

- Papuloide: perla epitelial
- Erosiva, con o sin costra (sangrado ante mínimos traumatismos)
- Combinadas

2. Formas constituídas

- Superficial
 - ✓ Eritematosa
 - ✓ Eritematoescamosa
 - ✓ Eritematoescamocostrosa (Bowenoide o Pagetoide)
- Nodular: forma más frecuente
- Plano cicatrizal
- Ulcerada
- Esclerodermiforme
- Ulcero vegetante
- Terebrante
- Fibroepitelial de Pinkus
- Combinadas

Las variedades nodular y superficial representan más del 85% de total de CBC. Todas las variedades clínicas pueden ser pigmentadas o no.

❖ Variables patológicas del CBC

1. Superficiales

- CBC superficial
- CBC lobulado
- ✓ Clásico
- ✓ Micronodular compacto

- ✓ Seudoquístico
- Tumor Fibroepitelial de Pinkus
- CBC infundíbulo-quístico

2. Infiltrativos

- CBC cordonado
 - Plano cicatrizal
 - Esclerodermiforme
 - Micronodular infiltrativo
- CBC metatípico: variedad histológica donde se observan zonas de CBC y CEC.

✓ Diagnóstico

- Presuntivo: clínica
dermatoscopia
- Definitivo: histopatología

A la dermatoscopia se puede observar vasos arboriformes, ulceración, y según la característica que adopte el pigmento se podrá observar puntos azul gris, hojas en forma de arce, o áreas radiadas.

El examen histológico confirmará el diagnóstico. La biopsia generalmente será parcial: incisional, punch o shave. En lesiones pequeñas, clínicamente características se podrá efectuar biopsias escicionales.

✓ Factores pronósticos

Se consideran factores de mal pronóstico:

- Tamaño: mayor de 2 cm.
- Localización: nariz, párpados, pabellón auricular, párpados, surco nasogeniano, cuero cabelludo, labios, dedos y genitales. Estos sitios se denominan de alto riesgo.
- Patrón histológico agresivo: micronodular, infiltrante, esclerodermiforme o morfeiforme
- Márgenes clínicos imprecisos
- Larga evolución
- Tratamiento previo

Deben ser considerados también para la selección del método terapéutico factores dependientes del paciente: edad, enfermedades asociadas, medicación concomitante, inmunosupresión.

• CARCINOMA ESPINOCELULAR

El CEC es un tumor maligno de las células queratinizantes de la epidermis y sus anexos. Representa aproximadamente el 20% de todos los tumores cutáneos, es el segundo en frecuencia después de CBC. La epidemiología es similar al CBC en cuanto a edad de presentación, tipo de piel y exposición solar crónica. La exposición a radiaciones ionizantes, arsénico, hidrocarburos aromáticos entre otros agentes químicos son factores carcinogénicos reconocidos. También puede desarrollarse a partir de condiciones inflamatorias o degenerativas crónicas, tales como cicatrices, quemaduras, úlceras o fístulas. La inmunodepresión crónica ocasiona un aumento de

CEC, dentro de este grupo los pacientes trasplantados incrementan su riesgo 65 veces. Existe evidencia de que la infección por HPV 6, 8 y 16 interviene en el desarrollo de algunos tipos de CEC como el carcinoma verrucoso y aquellos localizados en mucosas de cabeza y cuello.

También se destacan como factores de riesgo las genodermatosis: xeroderma pigmentoso, albinismo, poroqueratosis y epidermolisis ampollar.

Un porcentaje superior al 80% de los casos tratados se curan con procedimientos de baja complejidad, generalmente basados en la cirugía. La capacidad de destrucción local es muy superior a la del CBC, y aproximadamente entre el 3% y 7% de los casos presentan metástasis ganglionares. Una vez que se produce la diseminación regional, o a distancia la posibilidad de curación disminuye sensiblemente.

Dentro de las lesiones preneoplásicas se destaca entre otras a la queratosis actínica, leucoplasia, y liquen plano erosivo

- **Variables clínicas de CEC**

1. **Clásicas**

- **Formas de inicio**

- Lesión indurada con o sin erosión
- Tipo cuerno cutáneo

- **Formas constituidas:**

- Exofítica: tumoración vegetante, queratósica, indurada
- Endofítica: úlcera indurada
- Combinadas: tumoración ulcero vegetante indurada

2. **Formas clínico-patológicas in situ**

- Queratosis actínica con atipia transepidermica
- Enfermedad de Bowen
- Eritroplasia de Queyrat
- Papulosis bowenoide

3. **Formas especiales**

- Carcinoma verrugoso: variedades panoral, genitoanal, plantar, y cutánea pura.
- Queratoacantoma.

- **Varietades histopatológicas de CEC**

1. **In situ**

- Semejante a su variedad clínica.

2. **Infiltrativos**

- Diferenciado
- Moderadamente diferenciado
- Pobremente diferenciado

- **TNM del AJCC para el carcinoma epidermoide cutáneo de cabeza y cuello (8.a ed.)**

T

TX Tumor primario no puede ser determinado

T0 Sin evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma in situ

T1 Hasta 2 cm de diámetro mayor

T2 Tumor > 2 cm pero < de 4 cm de diámetro mayor

T3 Tumor ≥ 4 cm de diámetro mayor o mínima erosión del hueso o invasión perineural o invasión profunda

T4 Tumor con afectación ósea extensa cortical o medular (T4a), invasión de la base del cráneo, o invasión a través del foramen de la base del cráneo (T4b)

N

NX Afectación ganglionar no puede determinarse

N0 Ausencia de afectación ganglionar clínica/radiológica

N1 Metástasis en un ganglio ipsilateral aislado ≤ 3 cm de diámetro mayor, ENE (-)

N2

N2a: metástasis en un ganglio ipsilateral aislado 3-6 cm de diámetro mayor, ENE (-)

N2b: metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales menores de 6 cm, ENE (-)

N2c: metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, menores de 6 cm, ENE (-)

N3

N3a: metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm, ENE (-)

N3b: metástasis en cualquier ganglio/s y ENE (+)

M

M0 Ausencia de metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

Sistema de estadificación TNM del AJCC para el CEC de cabeza y cuello (8.a ed)

T1 N0 M0 Estadio I

T2 N0 M0 Estadio II

T3 N0, N1 M0 Estadio III

T1 N1 M0 Estadio III

T2 N1 M0 Estadio III

T1-T3 N2 M0 Estadio IV

Cualquier T N3 M0 Estadio IV

T4 Cualquier N M0 Estadio IV

Cualquier T Cualquier N M1 Estadio IV

Se incluye la localización en labio inferior, se excluye el carcinoma de párpado. Se excluyen tumores de vulva, pene, región perineal y resto de localizaciones fuera de cabeza y cuello.

ENE: extensión extranodal o extracapsular, definida como extensión a través de la cápsula del ganglio linfático en el tejido conectivo circundante, con o sin reacción estromal.

- **Factores pronósticos**

Se consideran factores de Alto Riesgo:

- Tamaño
 - mayor a 1cm (cabeza y cuello)
 - mayor a 2cm (otras localizaciones)
- Crecimiento rápido
- Ulceración

- Huésped inmunosuprimido (transplantados, HIV+, etc.)
- Desarrollo a partir de procesos crónicos inflamatorios o degenerativos
- Recidiva
- Localización (sitios de alto riesgo): pabellón auricular, temporal, cuero cabelludo, nariz, párpados, dedos, genitales, labio y mucosas.
- Histología agresiva:
 - poco diferenciado / indiferenciado
 - profundidad de invasión: hasta TCS o mayor a 4mm.
 - invasión perineural
 - invasión linfática
 - estroma desmoplásico
 - acantotítico

- **Tratamiento**

Para la elección del procedimiento terapéutico se deben tener en cuenta en primer lugar las características del tumor y del paciente a tratar. Debemos reconocer que secundariamente influyen en la decisión la infraestructura disponible, experiencia y preferencia del equipo tratante.

Opciones terapéuticas para el tratamiento de los CQ

- Cirugía convencional (Cx)
- Cirugía micrográfica de Mohs (MOHS).
- Curetaje y electrodesecación.
- Criocirugía.
- Láser de CO2
- Radioterapia (Rt)
- Quimioterapia (Qt)
- Terapia Fotodinámica (TFD)
- Tratamiento farmacológico

- ✓ **Cirugía convencional**

Es el tratamiento de elección para la mayoría de los CQ. Se realiza la extirpación del tumor con margen de piel sana peritumoral para asegurar la remoción completa del tumor abarcando la extensión subclínica del mismo. El estudio de los márgenes se realiza por congelación o por secciones permanentes.

Los índices de curación a 5 años son similares a los descritos para la Rt: aproximadamente 90% en CBC primarios y 80–85% para CEC primarios, pero la comparación entre ambas favorece a la Cx:

- Cx: permite el estudio histopatológico de los márgenes de resección
el resultado cosmético mejora con el tiempo.
- Rt: presenta complicaciones y/o secuelas tardías (radionecrosis, fibrosis, retracción y atrofia cutánea y muscular) *
el resultado cosmético desmejora con el tiempo*
las recidivas son de diagnóstico más difícil y comportamiento biológico más agresivo
puede inducir segundos primarios*
tratamiento prolongado (costo)

* las secuelas de la Rt se presentan en forma tardía (10 años o más luego de finalizado el tratamiento), por esta razón es preferible emplearla solo en pacientes mayores de 60 años.

La Cx es el tratamiento de elección para CQ con factores de mal pronóstico y la indicación absoluta cuando existe invasión de hueso o cartílago, o recidivas post radioterapia.

❖ CIRUGÍA MICROGRÁFICA DE MOHS

La cirugía micrográfica fue descrita por Frederic Mohs en Wisconsin, EE.UU. en 1941. Consiste básicamente en la extirpación de tumores cutáneos en forma seriada, en capas horizontales, con examen microscópico del 100% de la superficie de sección. Representa el standard contra el que deben compararse las demás técnicas de tratamiento de los CQ. Desde 1990 se

han tratado más de 5800 casos con esta técnica en el Instituto "Ángel H. Roffo".

El procedimiento se realiza en forma ambulatoria, con anestesia local. Una vez anestesiada el área, se procede a reseca el tumor macroscópicamente visible. Luego se incide el tejido en forma horizontal, para obtener una capa delgada, de apariencia normal. Esta capa es subdividida en fragmentos que se procesan por congelación en criostato. Los cortes se efectúan con un espesor de 5 a 10 micrones, son coloreados con azul de toluidina o hematoxilina eosina y examinados bajo el microscopio. Simultáneamente se confecciona un gráfico que reproduce la capa reseca donde se señalan los sitios de tumor residual.

Este gráfico es utilizado como guía para dirigir las siguientes resecciones, evitando sacrificio de tejidos no comprometidos.

Los pasos descriptos son repetidos hasta obtener un plano libre de tumor.

❖ Ventajas

- Permite obtener los más altos índices de curación a 5 años en CQ
 - CBC primarios: 99% y en recidivados 95%
 - CEC primarios: 95% y en recidivados 85%.
 - Menor sacrificio de tejido sano (reparación más sencilla, eventualmente conservación de estructuras de importancia funcional).

❖ Desventajas

- Costo
- Duración (el estudio intraoperatorio demora aproximadamente 30 minutos por cada capa de resección)
- Más horas / médicos necesarios (cirujano – patólogo)
- Infraestructura: es imprescindible contar con un criostato.

❖ Indicaciones

- Tamaño mayor de 2 cm.
- Tumor recurrente
- Sitio de alto riesgo
- Histología agresiva (incluye invasión perineural, etc)
- Límites mal definidos
- Localizados en áreas importantes para preservación de tejido sano
- Tumores originados en tejidos crónicamente irritados.

❖ **CURETAJE Y ELECTRODISECACIÓN**

Se efectúa el raspado enérgico del tumor con una cureta y la posterior electrodesecación. El procedimiento se repite hasta comprobar que se ha llegado a un plano firme, sin la consistencia friable propia del tumor.

✓ **Ventajas**

- Técnicas de fácil aprendizaje,
- Rápida
- Bajo costo
- Resultados satisfactorios (90% curación)
- Anestesia local

✓ **Desventajas**

- No permite estudio histológico de márgenes
- Reparación lenta
- Deja cicatriz

✓ **Indicaciones**

- CEC - in situ
 - bien delimitado
 - bien diferenciado
 - áreas fotoexpuestas
- CBC - superficiales
 - primarios
 - bien diferenciado
 - áreas de bajo riesgo

• **CRIOCIRUGÍA**

La criocirugía con nitrógeno líquido tiene como objetivo la destrucción celular de un área delimitada mediante técnicas de congelación local; produciendo fenómenos químicos, físicos e inmunológicos que conllevan a la necrosis tumoral. Se puede usar la técnica de spray abierto, cerrado o de cono spray; siendo la velocidad de congelación rápida y descongelación lenta (el doble de la primera), no menos de dos ciclos de cada uno, alcanzando una temperatura mínima de -30°C a -40°C.

✓ **Ventajas**

- Útil, rápido y sencillo
- Elevado porcentaje de curación

✓ **Desventajas.**

- No permite el estudio histopatológico de márgenes
- Cicatrización lenta e hipopigmentada

✓ **Indicaciones.**

- similares curetaje y electrocoagulación

- **LÁSER DE CO2**

Su target u objetivo es el agua y se puede utilizar de dos maneras. La primera vaporizando las lesiones en planos paralelos a la superficie cutánea hasta la profundidad deseada, completándose con técnicas de curetaje previo.

La segunda manera es que se puede utilizar como electrobisturí en una cirugía convencional, por fotocoagulación. NO HAY TRABAJOS QUE REFIERAN PORCENTAJES DE CURACIÓN A LARGO PLAZO

- ✓ **Desventaja**

- No permite el estudio histopatológico

- ✓ **Ventajas**

- Menor edema y dolor posterior
- Resultado estético satisfactorio

- ✓ **Desventajas**

- Equipos de alto costo

- ✓ **Indicaciones**

- Similares a curetaje + electrocoagulación

- **RADIOTERAPIA**

Es un tratamiento incruento y conservador. Para obtener resultados comparables a los publicados en series exitosas, se debe contar con equipamiento adecuado y personal entrenado, con experiencia e interés en esta patología. El régimen de fraccionamiento para el tratamiento de CQ en el Instituto Roffo es el siguiente:

- ✓ **Planificación**

(tabla n° 1)

- CTV (Clinical Target Volume o Volumen Clínico a Tratar)
 - Lesiones > de 2cm CTV 5 –10 mm margen
 - Lesiones > de 2 cm. CTV 10. 20 mm margen
- Selección de radiación
 - Lesiones < de 1 – 1.5 cm. de profundidad: Orthovoltaje o electrones de alta energía
 - Lesiones > de 1 - 1.5 cm. de profundidad: Electrones de alta energía
 - Lesiones muy extensas: Electrones de alta energía o fotones

Tabla nº 1

Dosis Total	Número de Fracciones	Tiempo (días)	Comentario
20 Gy	1	1	< de 2 cm.
30Gy	3	14 (D1 – 7 – 14)	> de 2 cm.
30 – 35 Gy	5	5 – 7	> de 3 cm.
40 Gy	8	10 -14	> de 3 cm.
45 Gy	10 – 15	12 – 22	< de 5 cm.
50 Gy	15 – 20	19 – 28	Muy usado
60 -70 Gy	30 – 35	40 – 50	Volúmenes extensos Más áreas nodales

Indicaciones

- Lesiones superficiales, extensas de difícil reconstrucción quirúrgica.
- Contraindicaciones para la cirugía (coagulopatías, cardiopatías, etc.)
- Negativa del paciente a aceptar tratamiento quirúrgico
- Como adyuvante postoperatoria
 - en tumores con factores histológicos de mal pronóstico (CEC poco diferenciados, infiltración perineural, etc.)
 - márgenes comprometidos que no admitan más Cx.

✓ Desventajas

Ver cirugía convencional

• QUIMIOTERAPIA

Local: Reservada para tratamiento de lesiones preneoplásicas (queratosis actínicas y algunas lesiones *in situ*) con 5 fluoracilo al 5% en forma tópica, o con imiquimod al 5%.

Sistémica: pueden utilizarse como adyuvante previo al tratamiento quirúrgico y/o radiante para reducir el volumen de tumores grandes y optimizar las posibilidades de cura. Generalmente se usa: cisplatino, 5 fluoracilo, bleomicina y doxorubicina.

• TRATAMIENTO DEL COMOPONENTE GANGLIONAR

Se consideran factores de riesgo para desarrollar metástasis ganglionares en un CEC la histología poco diferenciado, tamaño mayor de 2cm, profundidad de invasión hasta TCS o mayor, recidivas, infiltración perineural y localización en región temporal, frente, cuero cabelludo y pabellón auricular.

- Las disecciones electivas no tienen indicación en el tratamiento del CPNM.
- Hasta el momento no existe consenso acerca de la utilidad de la biopsia del ganglio centinela en CEC de alto riesgo.
 - En caso de adenopatías sospechosas se debe emplear la punción citológica con aguja fina para establecer la causa de la adenomegalia (inflamatoria o tumoral) antes de indicar un vaciamiento ganglionar.
 - El tipo de disección a utilizar dependerá de la localización, número, tamaño y movilidad de las adenopatías metastásicas. De acuerdo con los lineamientos de los vaciamientos ganglionares en cabeza y cuello. Es importante incluir la región parotídea

en el tratamiento de lesiones de cara o cuero cabelludo porque esta localización es en general la primera estación ganglionar.

- Cuando exista ruptura capsular, o compromiso metastásico en más de un ganglio de la disección ganglionar se indicará radioterapia postoperatoria.

- **TERAPIA FOTODINÁMICA**

Consiste en la aplicación tópica de sustancias fotosensibilizantes como 5-ácido aminolevulínico (ALA) o metil aminolevulinato (MAL), que al ser absorbidos por las células se convierte en protoporfirina IX. Posteriormente, en un lapso que varía de una a tres horas, y una vez removida la crema, se expone la zona a tratar a una fuente de luz roja de onda suave de 579 a 720 nm en dosis de 75J/cm² que activa la protoporfirina y, por medio de un sistema de radicales libres de oxígeno se produce la destrucción selectiva del ADN de las células tumorales, lo que minimiza el daño a estructuras sanas adyacentes.

- ✓ **Ventajas**

- No ofrece efectos adversos sistémicos
- No es invasivo
- Cicatrización rápida
- Se pueden tratar varias lesiones al mismo tiempo
- Excelentes resultados cosméticos

- ✓ **Desventajas**

- Edema transitorio
- Dolor local
- No ofrece posibilidades de estudio histopatológico de márgenes
- Requiere equipos adecuados (costosos)
- Reacción tipo quemadura solar con descamación

- ✓ **Indicaciones**

- En caso de contraindicación de cirugía
 - CBC superficial
 - bajo riesgo
- no pigmentado
 - CEC in situ
 - Localizaciones de bajo riesgo

- ✓ **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo (porfirinas) o a cualquiera de los excipientes (aceite de maní y almendras)
- Enfermedades con fotosensibilidad
- Embarazo y lactancia
- Pacientes tratados con otros preparados tópicos (5 fluoracilo, imiquimod)
- Uso de autobronceantes

- **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

- ❖ **Imiquimod**

Es una droga aprobada por la FDA desde el año 2004 para el tratamiento de CBC bajo circunstancias específicas.

Es una imidazoquinolinamina sintética de uso tópico que se une a los receptores tipo toll y promueve las respuestas de inmunidad innata y adquirida mediante la producción de citoquinas (IFN α , IFN γ , IL1, IL 6, IL 8, IL 10, IL12).

El hecho de actuar amplificando ambas respuestas inmunológicas le confiere una importante actividad antiviral, antitumoral, e inmunomoduladora.

El imiquimod al 5% crema se aplica sobre la lesión una vez al día durante cinco días a la semana hasta completar las seis semanas. Debe lavarse previamente la zona a tratar y a las 8 horas de la aplicación de la crema para retirarla. No se debe tratar más de 25 cm² por vez.

La tasa de curación publicada para CBC superficiales oscila entre el 75 y 85%. La mayoría de los estudios son de corto plazo.

- ❖ **Ventajas**

- Tratamiento ambulatorio
- Fácil de utilizar
- Buen resultado cosmético

- ✓ **Desventajas**

- Imposibilidad de estudio histopatológico de márgenes
- Eritema, edema, vesículas, prurito, ardor
- Posible hipocromía residual

- ✓ **Indicaciones**

- Contraindicación quirúrgica o fobia a la cirugía
- Pacientes añosos
- Antecedentes de formación de cicatriz queloide
- CBC superficial
 - Menor de 2 cm
 - Localizado en áreas de bajo riesgo
 - Histopatología no agresiva
- CEC in situ menor a 1 cm
 - Bowen
 - Eritroplasia de Queyrat

- ❖ **5 fluorouracilo**

Interfiere en la síntesis del ADN y en menor grado inhibe la formación de ARN, con alteración del crecimiento y muerte celular.

El 5 FU ungüento al 5% se coloca una a dos veces al día durante 4 semanas. No se deben exceder los 500 cm² de superficie cutánea a tratar por vez.

La indicación principal es en las queratosis actínicas. Puede emplearse también en el CEC cuando las lesiones son superficiales y múltiples: Enfermedad de Bowen.

✓ **Ventajas**

- Tratamiento ambulatorio
- Fácil de utilizar

✓ **Desventaja**

- Edema, irritación, dolor

❖ **Interferón alfa (IFN α)**

Es un factor con propiedades antivirales y antitumorales. Se produce in vivo e in vitro bajo el estímulo directo del virus (ARN bicatenarios) sobre linfocitos u otras células. El de origen leucocitario se denomina alfa. Esta proteína mediaría en la apoptosis de las células tumorales y tendría, además, efecto antiproliferativo, inmunomodulador, y angiogénico.

Se administra vía intralesional a dosis de 1,5 millones de UI cada 2 cm² de superficie tumoral, tres veces por semanas durante 8 a 12 semanas.

Su indicación debe ser excepcional, en casos en que otros métodos más simples, efectivos y económicos no puedan emplearse.

✓ **Ventajas**

Buen resultado estético

✓ **Desventajas**

- Dolor y prurito en el sitio de la inyección
- Costo elevado
- Hipertermia, escalofríos, mialgias, náuseas, vómitos y diarrea. Pueden ocurrir luego de la inyección intralesional.

✓ **Indicaciones**

- Contraindicación de cirugía
- CBC de bajo riesgo
- CEC in situ

✓ **Contraindicaciones**

- Trombocitopenia-granulocitopenia
- Cirrosis descompensada
- Crisis convulsivas
- Historia de trasplante de órganos

❖ **Vismodegib**

Vismodegib (Erivedge) es una molécula pequeña, inhibidor de la ruta de Hedgehog, disponible por vía oral. La ruta de señalización de Hedgehog, a través de la proteína transmembrana Smoothed (SMO), guía la activación y la localización nuclear de los factores de transcripción de oncogén asociados a glioma (GLI) y la inducción de los genes blanco Hedgehog. Muchos de estos genes están involucrados en la proliferación, supervivencia y diferenciación. Vismodegib se une e inhibe la proteína SMO, bloqueando así la señal de transducción Hedgehog.

Erivedge está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- carcinoma de células basales metastásico
- carcinoma de células basales localmente avanzado (no candidatos para cirugía o radioterapia)

La dosis recomendada es una cápsula de 150 mg una vez al día y el tratamiento se continúa hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. Debe evaluarse regularmente el beneficio de continuar el tratamiento, la duración óptima de tratamiento varía para cada paciente, considerándose entre un mínimo de 6 y 8 meses.

Los eventos adversos, generalmente de leves a moderados ($\geq 30\%$ de los pacientes), observándose con mayor frecuencia espasmos musculares (74,6 %), alopecia (65,2 %), disgeusia (57,2 %), disminución en el peso (48,6 %), fatiga (44,9 %) y náuseas (34,8 %).

En nuestro Instituto se utiliza desde 2015, registrándose una tasa de respuesta similar a la literatura publicada: Respuesta global en 68.5% de pacientes con CBC localmente avanzado y 36.9% en CBC metastásico, incluyendo Respuesta completa en 33.4% y 4.8% en pacientes con CBC localmente avanzado y CBC metastásico, respectivamente.

Algoritmo para definir CBC localmente avanzado inapropiado para cirugía o radioterapia

- Medir el tumor cuidadosamente
- Identificar las formas histológicas de CBC con alto riesgo de recurrencia
- Estimar la amplitud de los márgenes quirúrgicos según localización, tamaño y subtipo de CBC
- Estimar la funcionalidad restante de la estructura involucrada (ej nariz, ojo y pabellón auricular)
- Tener en cuenta el posible resultado estético de la intervención
- Evaluar la capacidad del paciente para soportar la cirugía y la reconstrucción
- Discutir los resultados esperados y el impacto en la calidad de vida con el paciente; comparar esto con las expectativas del paciente
- Si la cirugía no es factible, considerar posibles alternativas (ej. radioterapia)
- Si la terapia local no es factible, considerar la terapia sistémica con vismodegib

- **SEGUIMIENTO**

Luego del tratamiento, los pacientes deben ser controlados periódicamente con la finalidad de diagnosticar precozmente una eventual recidiva o la aparición de un nuevo CQ (el riesgo de presentar otro tumor de piel en los 5 años siguientes al tratamiento de un CQ es del 35–40%). Usualmente los controles serán semestrales.

Se deberá enseñar e inculcar al paciente sobre foto educación, fotoprotección y autoexamen. La educación del paciente, así como de sus familiares, es fundamental para el control, prevención y tratamiento del CQ y del Melanoma.

Capítulo confeccionado por el Departamento de Dermatología; Unidad Funcional de Cirugía Micrográfica de Mohs; Unidad Funcional de Tumores No Melanoma.

BIBLIOGRAFIA

- American Cancer Society. Cancer facts and figures 2000. Available at
- www.cancer.org.2001. Accessed November 2001.
- Aubin F. Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *Eur Dermatol* 2003 Nov-Dec;13(6):515-23. Review.
- Backvall H, Wolf O, Hermelin H, et al. The density of epidermal p53 clones is higher adjacent to squamous cell carcinoma in comparison with basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2004 Feb; 150 (2):259-66.
- Rook's Textbook of Dermatology - 8ª edición
- Fitzpatrick 7ª edición.
- Consenso SAD 2005, Carcinoma Basocelular y Espinocelular.
- Buendía Eisman A, Muñoz Negro J, Serrano Ortega S. Epidemiología del cáncer cutáneo no melanoma. *Piel* 2002; 17, 1: 3-6.
- Burns CA, Brown MD. Imiquimod for the treatment of skin cancer. *Dermatol Clin* 2005 Jan; 23(1):151-64.
- Dreno B. Skin cancers after transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jun;18(6):1052-8. Review.
- Dzubo L, Gorssman D. Squamous cell carcinoma en Verroucous Carcinoma de Friedman R, Rigel D, Kopf A et al. Editado por W.B. Sanderss Company (Philadelphia) pag. 74-84.
- Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Eng J Med* 2003 Apr 24; 348(17):1681-91.
- Fortina AB, Piaserico S, Caforio AL et al. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch Dermatol* 2004 Sep; 140(9):1079-85.
- Friedman GD, Tekawa IS. Association of basal cell skin cancers with other cancers (United States). *Cancer Causes Control* 2000 Dec; 11(10):891-7.
- Harwood CA, Leedham-Green M, Leigh IM et al. Low-dose retinoids in the prevention of cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. A 16-year retrospective study. *Arch Dermatol* 2005; 141: 456-464.
- Katalinic A, Kunze U, Schäfer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and nonmelanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumor stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003; 149: 1200-1206.
- Kleist B, Banbau A, Lorenz G et al. Different risk factors in basaloid and common squamous head and cancer. *Laryngoscope*, 2004;114: 1063-1068.
- Koh D, Wang H, Lee J et al. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the skin: analysis of the Singapore Cancer Registry data 1968-97. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1161-6.
- Kokoszka A, Scheinfeld N. Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003 Jun; 29(6): 566-71. Review.
- Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg* 2004 Feb; 30(2 Pt 2):297-300.
- Lindelöf B, Dal H, Wolk K et al. Cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. A Study of the Swedish Cohort with Regard to Tumor Site. *Arch Dermatol* 2005; 141:447-451. **SAD**
- Lo JS, Snow SN, Reizner GT et al. Metastatic basal cell carcinoma: Report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:715-719.

- Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and metaanalysis. *Arch Dermatol* 2000 Dec; 136 (12): 1524-30.
- Marini MA. Imiquimod 5% cream: a topical immune response modifier. *Int J Dermatol* 2002; 41 (Suppl.1): 1-2.
- McGillis ST, Fein H. Topical treatment strategies for non-melanoma skin cancer and precursor lesions. *Semin Cut Med Surg* 2004 Sep; 23 (3):174-83.
- Muñoz P, Llancapi V. Margenes quirúrgicos para la extirpación de carcinomas cutáneos primarios. *Rev Chilena Dermatol* 2004; 20 (1): 26-34.
- National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology – v 1.2004.
- Nonmelanoma skin cancer. Guidelines for treatment and management in Australia. Oct.2002.
- Plivot X. ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2003; 14:1014-1015. **SAD**
- Raasch BA, Buettner PG. Multiple nonmelanoma skin cancer in an exposed Australian population. *Int J of Dermatol* 2002; 41: 652-658.
- Ramsey M. Basal Cell Carcinoma. *Medicine* 2004; 1-10.
- Revisión de protocolo basado en AJCC/VICC TNM 6ª ed. Enero 2004, Wick M.R, Compson C.
- Rigel DS. *Cancer of the skin*. Edit. Elsevier Saunder. 2005
- Rojas López RF, Díaz Martínez LA. Características clínicas de los pacientes con Carcinoma Basocelular. Una serie de 305 casos en Bucamanga. *Medunab* 2002; 5:69-74.
- Salasche S. Imiquimod 5% cream. A new treatment option for basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2002; 41- (Suppl. 1)16-20.
- Sober AJ, Haluska FG. *Skin Cancer (American Cancer Society)* Edit. BC Decker Inc. Comdom 2001
- Stockfleth E, Christophers E, Benninghoff B et al. Low incidence of new actinic keratoses after topical 5% imiquimod cream treatment: a long-term follow-up study. *Arch Dermatol* 2004 Dec; 140(12)1542.
- Stryker JE, Solky BA, Emmons KM. A content analysis of news coverage of skin cancer prevention and detection, 1979 to 2003. *Arch Dermatol* 2005; 141: 491-496.
- Thieden E, Philipsen PA, Sandby-Moller J et al. Sunburn related to UV radiation exposure, age, sex, occupation, and sun bed use based on time-stamped personal dosimetry and sun behavior diaries. *Arch Dermatol* 2005; 141: 482-488.
- Thomas DJ, King AR, Peat BG. Excision margins for nonmelanotic skin cancer. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112(1): 57-63.
- Tran H, Chen K, Shumack S. Epidemiology and aetiology of basall cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2003 Nov; 149 Suppl 66:50-2.
- Yarosh DB. DNA repair, immunosuppression, and skin cancer. *Cutis*. 2004 Nov; 74 (5 Suppl):10-3. Review.
- Zak-Prelich M, Narbutt J, Sysa-Jedrzejewska A. Environmental risk factors predisposing to the development of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2004 Feb; 30 (2 Pt 2): 248-52.
- Basset-Se´guin N. et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *European Journal of Cancer* 86 (2017) 334e348.
- Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.

