

TUMORES DE PIEL NO MELANOMA

Departamento de Dermatología

Dra. Romina Cozzani

Dra. Celeste Ferrua

Dra. Sabrina Negrete

Dra. Julieta Burd

Unidad Funcional de Cirugía Micrográfica de Mohs

Dr. Abel González

Dr. Dardo Etchichury

Dra. Lucía Adamo

Dra. Sonia Patrón Costas

Unidad Funcional de Tumores No Melanoma

Dra. Roxana del Águila

Dr. Abel González

Dr. M David Pereira

Departamento de Dermatología

CARCINOMA BASOCELULAR Y ESPINOCELULAR

El Carcinoma Basocelular (CBC) y el Carcinoma Espinocelular (CEC), antiguamente denominados cánceres de piel no melanoma (CPNM), quedan incluidos 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. La presentación en jóvenes se ha incrementado en las últimas décadas.

CARCINOMA ESPINOCELULAR

El CEC representa aproximadamente el 20% de todos los tumores cutáneos. 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.

Factores de alto riesgo

- Tamaño mayor a 1cm (cabeza y cuello) y 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:

CBC

- Infiltrante
- esclerodermiforme

CEC

- poco diferenciado / indiferenciado
- profundidad de invasión >6mm o más allá del TCS.
- invasión perineural >0.1mm
- invasión vascular o linfática
- estroma desmoplásico

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)
- Terapia Fotodinámica (TFD)
- Quimioterapia
- Inmunoterapia

✓ Cirugía convencional

Es el tratamiento de elección para la mayoría de los CQ.

Consiste en la extirpación completa del tumor macroscópico, incluyendo un margen variable de tejido clínicamente sano en

superficie y profundidad para abarcar una eventual extensión subclínica del tumor.

El estudio de los márgenes se realiza por congelación o por secciones permanentes.

• **CIRUGÍA**

- permite el estudio histológico de los márgenes de sección
- el resultado cosmético mejora con el tiempo.

La cirugía (Cx o MOHS) 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.

TRATAMIENTO DEL COMOPONENTE GANGLIONAR

El riesgo de desarrollar metástasis ganglionares en un CEC aumenta en relación con los factores histológicos descritos y en determinados sitios anatómicos (oreja, labio).

- Las disecciones electivas no tienen indicación en el tratamiento del CPNM.
- No existe consenso acerca de la utilidad de la biopsia del ganglio centinela (GC) en CEC de alto riesgo. Varios metaanálisis, basados en trabajos retrospectivos con números limitados de pacientes coinciden en señalar que la positividad del GC es aproximadamente 10-14%, y los falsos positivos se ubican entre el 5 y 7%.
- En presencia de adenopatías palpables se debe emplear la punción citológica con aguja fina guiada por ecografía para establecer la causa (inflamatoria o tumoral) antes de indicar un vaciamiento ganglionar.

- El tipo de disección ganglionar es variable. Los factores a considerar incluyen: a) sitio del primario, b) localización, número, tamaño y movilidad de las adenopatías metastásicas. Los lineamientos generales deben respetar las guías de los vaciamientos ganglionares en cabeza y cuello (ver en la sección de cabeza y cuello). Es importante valorar la inclusión de una parotidectomía cuando el primario se localiza en cara o región anterior de cuero cabelludo, dado que esta localización es frecuentemente la primera estación ganglionar.
- Cuando exista ruptura capsular, o compromiso metastásico en más de dos ganglios, se debe considerar la indicación de radioterapia o quimio-radioterapia postoperatoria.

CIRUGÍA MICROGRÁFICA DE MOHS

La cirugía micrográfica fue descrita por Frederic Mohs en 1941. Se basa 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 9000 casos con esta técnica en el Instituto “Ángel H. Roffo”.

El procedimiento se realiza con anestesia local. Una vez anestesiada el área, se procede a reseca el tumor macroscópicamente visible. Luego se inciden los bordes del defecto, un ángulo de 45°, 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 reseçada 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 descritos 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 90%.

• 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 / equipo: es imprescindible contar con un criostato y técnico preparador histológico.

Indicaciones (generalmente se acepta que estas aplican solo a cabeza y cuello)

- Tamaño mayor de 2 cm.

- Tumor recurrente
- Sitio de alto riesgo
- Histología agresiva
- Límites mal definidos
- Localizados en áreas importantes para preservación de tejido sano
- Tumores originados en tejidos crónicamente irritados.

CURETAJE Y ELECTRODISECCIÓN

Se efectúa el raspado energético del tumor con una cureta y la posterior electrodisecación. El procedimiento se repite hasta comprobar que se ha llegado a un plano firme, sin la consistencia friable propia del tumor. Si bien es una técnica de fácil aprendizaje y bajo costo con resultados satisfactorios, no permite el estudio histológico de márgenes

Indicaciones

- CEC - in situ
 - bien delimitado – áreas de bajo riesgo
- CBC
 - superficiales, primarios – áreas de bajo riesgo

CRIOCIRUGÍA

La criocirugía 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 . de cicatrización lenta, no permite el estudio de los márgenes.

Indicaciones

- similares curetaje y electrocoagulación

LÁSER DE CO₂

Se puede utilizar vaporizando las lesiones en planos paralelos a la superficie cutánea hasta la profundidad deseada, completándose con técnicas de curetaje previo o como electrobisturí en una cirugía convencional, por fotocoagulación. No hay trabajos que refieran Porcentajes de curación a largo plazo.

- 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 n°1

Dosis Total	Numero de fracciones	Tiempo (días)
30 – 36 Gy	5-6	12-14
40 Gy	8	10-14
45 Gy	10-15	12-22
60 -70 Gy	30 – 35	40 – 50

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.
- como adyuvante en disecciones ganglionares

DESVENTAJAS

- ✓ Puede presentar complicaciones y/o secuelas tardías (radionecrosis, fibrosis, retracción y atrofia cutánea y muscular); por esta razón no es aconsejable pacientes menores de 50 años.
- ✓ Las recidivas son de diagnóstico más difícil y comportamiento biológico más agresivo
- ✓ puede inducir el desarrollo de segundos primarios.

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, es de rápida cicatrización
- No invasivo, permite tratar varias lesiones al mismo tiempo

Desventajas

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

Indicaciones

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

QUIMIOTERAPIA Y OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Tratamiento Local: Reservado 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%.

Tratamiento Sistémico: Indicado en aquellas situaciones en las que el tratamiento local con intención curativa no es posible, o en CEC o CBC con compromiso metastásico a distancia. En forma individualizada se utiliza tratamiento sistémico previo a la cirugía en protocolos de preservación de órgano (ver más adelante Vismodegib)

- **Imiquimod**

Es una imidazoquinolinamina sintética de uso tópico que se une a los receptores tipotoll promoviendo las respuestas de inmunidad innata y adquirida mediante la producción de citoquinas (IFNa, IFNg, IL1, IL6, IL8, IL10, IL12), amplificando ambas respuestas inmunológicas con 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 la zona previamente a tratar y luego 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, de fácil utilización
- Buen resultado cosmético

Desventajas

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

Indicaciones

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

- **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 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, 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.

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 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 Smoothened (SMO), guía la activación y la localización nuclear de los factores de transcripción del 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.

Vismodegib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- carcinoma basocelular metastásico
- carcinoma basocelular localmente avanzado (no candidatos para cirugía o radioterapia)

La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día y el tratamiento se continúa hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. En caso de progresión de enfermedad durante el tratamiento con vismodegib, siempre se confirma la histología de la progresión debido a la coexistencia frecuente de CBC y CEC. Si la nueva lesión es un CEC, se trata de resolverlo con tratamiento local, si es posible, y continuar con vismodegib.

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. En los casos de CBC perioculares localmente avanzados se destaca un claro rol del Vismodegib como neoadyuvante. Estudios sobre la combinación de Vismodegib y cirugía de Mohs en estos casos con seguimiento a largo plazo están en desarrollo y sus resultados son prometedores.

Algoritmo para definir CBC localmente avanzado inapropiado para cirugía o radioterapia

- medición del tumor
- 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) y evaluar el posible resultado estético
- 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

- **Pembrolizumab**

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-1 inhibiendo la unión con su receptor. Pembrolizumab ha sido aprobado en nuestro país para el uso en CEC avanzado o metastásico. En nuestro instituto es la primera opción de tratamiento para pacientes con CEC avanzado, no candidato a tratamiento local (ver evaluación de CBC previo a la indicación de vismodegib, más arriba). La dosis estándar es de 200 mg EV cada 3 semanas.

El uso de Pembrolizumab en CBC no ha sido aprobado por ANMAT, sin embargo, se han reportado datos de utilidad de inmunoterapia en esta patología. En circunstancias excepcionales se ha considerado el uso de inmunoterapia en CBC progresado a Vismodegib (indicación fuera de prospecto)

- **Quimioterapia sistémica**

La quimioterapia sistémica es usada en forma excepcional en pacientes con CEC y CBC. Esto es debido a la relativa baja eficacia del tratamiento quimioterápico en estas patologías, y la edad y comorbilidades de la mayoría de los pacientes con CEC o CBC avanzado. Si bien las tasas de respuesta a la quimioterapia no son bajas, la duración de la respuesta es habitualmente muy corta. En general utilizamos esquemas basados en platino.

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

1. Lai V, Cranwell W, Sinclair R. Epidemiology of skin cancer in the mature patient. *Clin Dermatol* 2018;36(2):167-76
2. Pérez Anker J. Epidemiología y clínica del carcinoma de células escamosas cutáneo. *Rev Cáncer de Piel* 2021;4(Nº extra. 1):2-5
3. Amin MB, Edge S, Greene F, et al Ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
4. *Rook's Textbook of Dermatology - 9ª edición*. Christopher E. M. Griffiths (Editor), Jonathan Barker (Editor), Tanya O. Bleiker (Editor), Robert Chalmers (Editor), Daniel Creamer (Editor) ISBN: 978-1-118-44119-0 March 2016 Wiley-Blackwell
5. Likhacheva A, Awan M, Barker CA et al. Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2020 Jan-Feb;10(1):8-20.
6. Basset-Seguin N. et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an International, open-label trial. *Europ J of Cancer* 86 (2017) 334e348.
7. Cozzani R, Del Aguila R, Carrizo M, Sanchez S, Gonzalez A; ML29740 Investigators. Efficacy and safety profile of vismodegib in a real-world setting cohort of patients with advanced basal cell carcinoma in Argentina. *Int J Dermatol*. 2020 May;59(5):627-632. doi: 10.1111/ijd.14780. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32034775.
8. González, A, Etchichury, D; Gil, M and del Aguila, R. Neoadjuvant Vismodegib and Mohs Micrographic Surgery for Locally Advanced

Periocular Basal Cell Carcinoma. Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. 2018, 35. 1. 10.1097

9. Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguin N, et al. Pembrolizumab Monotherapy for Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase II Trial (KEYNOTE-629). J Clin Oncol. 2020 Sep 1;38(25):2916-2925.