

Carcinoma de células escamosas cutáneo

Comportamiento biológico (Primera parte)

Ana Francisca Ramírez

Roberto Jaramillo

Álvaro Acosta

Luis Fernando Palma

RESUMEN

El carcinoma escamocelular cutáneo (CEC) es la segunda neoplasia más común en la piel después del carcinoma basocelular. Existen diversos factores de riesgo, tanto intrínsecos como extrínsecos al individuo, que conducen a una serie de eventos genéticos que terminarán en el desarrollo de un CEC.

El propósito de este artículo es analizar y describir los factores de riesgo para desarrollar CEC, los mecanismos patogénicos y la biología del mismo. Se completará este conocimiento con las manifestaciones clínicas del CEC.

Palabras clave: carcinoma escamocelular, piel, biología, factores de riesgo, clínica.

INTRODUCCIÓN

El CEC corresponde a un espectro de lesiones neoplásicas de origen epitelial, constituidas por células escamosas atípicas, que se originan en la epidermis y se pueden extender a la dermis con diferentes grados de maduración y formación de queratina.¹

Es la segunda forma más frecuente de cáncer de piel en caucásicos. En los Estados Unidos de América se diagnostican entre 100.000 y 200.000 casos al año.²

Ana Francisca Ramírez, Dermatóloga, Universidad del Valle, Especialista en entrenamiento en Dermatología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C.

Roberto Jaramillo, Patólogo, Universidad del Valle, Instituto Municipal de Investigación Médica, Barcelona, España.

Álvaro Acosta, Dermatólogo Oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología, Profesor Asistente Universidad Nacional, Bogotá D.C.

Luis Fernando Palma, Dermatopatólogo, Profesor Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C.

Correspondencia: Ana Francisca Ramírez, Instituto Nacional de Cancerología, Av. 1ª. No. 9-85, teléfono 334 0913, E-mail: anafranciscaramirez@hotmail.com

Es más frecuente en personas de piel clara con daño solar. La radiación ultravioleta B es el factor etiológico más importante; además, se deben tener en cuenta otros agentes etiológicos como la radioterapia, el arsénico, el alquitrán y varios hidrocarburos.¹

HISTORIA

La historia del conocimiento sobre el carcinoma escamocelular cutáneo es una colección de observaciones separadas; no se puede trazar como una sucesión progresiva de eventos.

Desde finales del siglo XIX se especulaba sobre la influencia de la luz solar en el desarrollo de CEC. El patólogo Unna relacionó el sol con cáncer de piel en 1894; en 1906 Hyde reconoció la relación inversa entre la pigmentación de la piel y el CEC; y finalmente, en 1907, Dubreuilh, con 432 casos de CEC, relacionó la asociación entre el sol y cáncer de piel estadísticamente.^{3,4}

La relación entre ciertos compuestos químicos y CEC se observó en 1775, cuando Pott describió CEC en el escroto de niños que limpiaban chimeneas. En 1887 Hutchinson demostró la carcinogenicidad del arsénico en pacientes con psoriasis tratados con la solución de Fowler.^{3,4}

EPIDEMIOLOGÍA

El CEC se describe principalmente en personas de edad avanzada, y es raro en la adolescencia e infancia.¹ La edad promedio de presentación es de 68.1 años en hombres y de 72.7 años en mujeres.⁵ Es más común en hombres que en mujeres, con una relación de 3:1.^{6,7}

En 1998 se presentaron en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia 163 casos nuevos de CEC, que corresponden a 25.7% de todos los casos de cáncer de piel en esta institución.⁸

En los Estados Unidos de América se diagnostican 200.000 casos al año; su incidencia oscila entre 26 y 59

Carcinoma de células escamosas cutáneo

casos por 100.000 mujeres, y entre 81 y 136 por 100.000 hombres.⁶ En Australia existe la incidencia más alta del mundo, que afecta el 1% de la población por año. En estudios poblacionales se ha encontrado una incidencia entre 472 y 755 por 100.000 mujeres, y entre 1035 y 1332 por 100.000 hombres.^{9,10}

La incidencia de cáncer de piel no melanoma (CPNM) está aumentando entre 3% y 8% por año desde 1960; esto se debe probablemente a una combinación de incremento en la exposición al sol, cambios en el vestuario, longevidad aumentada, y depleción en la capa de ozono. La incidencia en poblaciones blancas aumenta proporcionalmente con la cercanía al Ecuador, doblándose la incidencia de CPNM por cada 8 a 10 grados de disminución en la latitud. La dosis por unidad de tiempo de luz ultravioleta (LUV) cerca del Ecuador es 200% mayor que la del norte de Estados Unidos.¹¹ Se estima que 2.500 individuos fallecieron en los Estados Unidos a causa de CEC en 1990.¹²

PATOGÉNESIS

El CEC es el resultado de la acumulación de múltiples mutaciones genéticas, que conducen a la alteración de oncogenes y de genes supresores tumorales, anomalías que se acumulan y llevan a las células a una proliferación aumentada, con disminución en la cohesión celular, habilidad para infiltrar tejidos y realizar siembras a distancia.^{1,3}

Oncogenes

Los oncogenes, o genes causantes del cáncer, son genes derivados de los protooncogenes, que estimulan el crecimiento y la diferenciación normal de las células; su mutación puede llevar a un aumento de factores de crecimiento, de receptores de superficie celular, de señales mensajeras intracelulares o de factores de transcripción. Si bien son iniciadores del proceso de carcinogénesis, se debe tener en cuenta que los oncogenes no son suficientes para transformar células epiteliales en neoplásicas.

En el CEC se han implicado varios oncogenes, los principales son:

1. Expresión aberrante del protooncogen de factor de crecimiento epidérmico (EGF).
2. Aumento en la producción del receptor para EGF (EGFR).

3. Miembros de la familia ras: pertenecen a proteínas transductoras de señales; la mutación del gen ras es la anomalía más frecuente de los genes dominantes identificada en neoplasias humanas. Las proteínas ras están localizadas en la membrana citoplasmática y transmiten señales mitogénicas al unirse al Trifosfato de Guanina. La activación de ras a su vez activa la vía de la proteína-quinasa activada por mitógenos (MAP quinasa) que, a su vez, activa factores nucleares de transcripción. También se ha comprobado que las proteínas ras intervienen en la regulación del ciclo celular en el paso de G0 a S, modulando ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas (CDK) por mecanismos aún desconocidos.¹⁴ En condiciones normales, el GTP es hidrolizado, interrumpiendo esta señal; cuando el gen ras está mutado, no se realiza la hidrólisis del GTP, produciéndose una señal mitogénica continua (Figura 1).¹⁵
4. C-myc: pertenece al grupo de proteínas de transcripción de señales. Estas proteínas se unen al DNA en lugares específicos en donde pueden activar la transcripción de genes adyacentes.¹⁴ El c-myc se expresa en todas las células eucarióticas y pertenece a los genes de respuesta de crecimiento inmediata. En condiciones normales, al expresarse mRNA de c-myc, su rango desciende a valores iniciales, pero las formas oncogénicas se expresan de forma persistente; ello conduce a una transcripción continua de genes, que pueden llevar a la transformación neoplásica de la célula (Figura 1).¹³

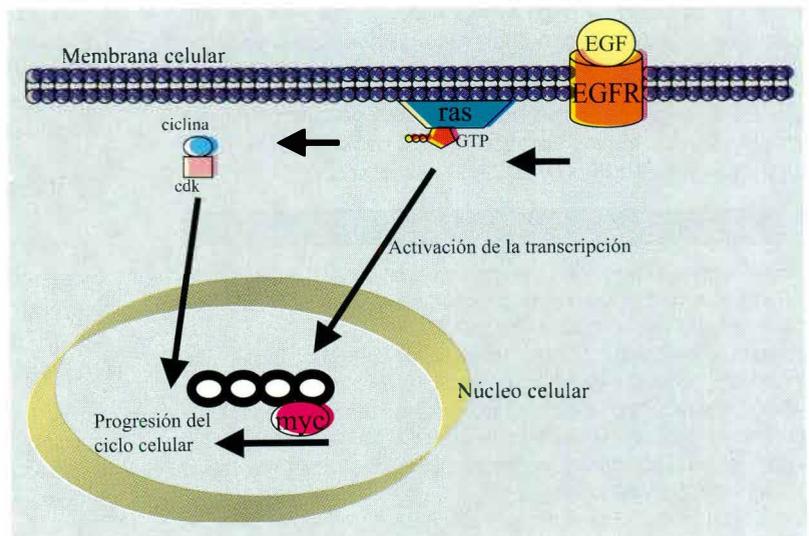


Figura 1. Modelo de acción de los oncogenes.

Carcinoma de células escamosas cutáneo

Los oncogenes no son capaces por sí mismos de causar cáncer; parecen ser iniciadores de un proceso que requiere la inactivación de genes supresores tumorales.

Genes supresores tumorales

Los productos de los genes supresores de cáncer actúan frenando la proliferación celular. El más estudiado y de mayor importancia es el gen supresor tumoral p53, que se localiza en el cromosoma 17p13.1; más del 50% de todos los tumores en humanos tienen mutaciones de este gen.

La proteína p53 se encuentra en el núcleo y actúa controlando la transcripción de otros genes (Figura 2). Al presentarse un daño en el DNA, como puede ocurrir después de exposición a la LUV o radioterapia, la p53 se activa bloqueando la división celular entre G1 y S; esto lo realiza al estimular la transcripción de p21, que es una proteína inhibidora de los complejos de ciclina/CDK. Esta pausa en el ciclo celular le da a la célula el tiempo necesario para reparar el daño causado por el agente mutágeno sobre el DNA; además, estimula la reparación del DNA. Estas funciones se deben a su habilidad para modular la transcripción de otras proteínas, como por ejemplo, la de detención en el crecimiento y daño del DNA (GADD45).^{13,14,16}

Si con los mecanismos anteriores la célula no ha logrado controlar el daño sobre el DNA, la p53 conducirá a la célula hacia la apoptosis; por estos motivos, a la p53 se le ha denominado "el guardián del genoma".¹⁴

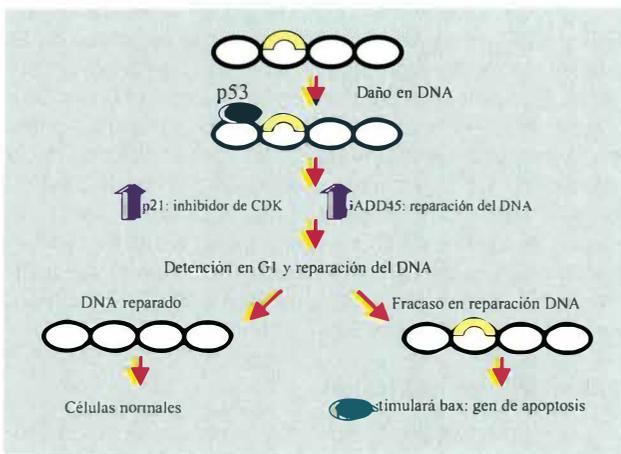


Figura 2. Modelo de acción de p53.

La p53 salvaje tiene un tiempo de vida media corto –4 a 5 minutos–, mientras que la mutada tiene un tiempo de vida media de 6 horas. Por eso, en CEC de piel podemos encontrar, por inmunohistoquímica, una expresión elevada de esta proteína.

En general, los genes supresores actúan de forma recesiva. Para que ocurra el desarrollo de una enfermedad maligna deben estar inactivadas ambas copias del gen. Esto se llama pérdida de la heterogenicidad.¹³

Genes que regulan la reparación del DNA

Por último, existe otra categoría de genes que regulan la reparación del DNA dañado y que también están implicados en la carcinogénesis: son los genes de reparación del DNA; su alteración puede predisponer a mutaciones del genoma y a transformación neoplásica. Para que se produzca inestabilidad del genoma deben estar afectados los dos alelos del gen. El xeroderma pigmentoso es la enfermedad más estudiada de esta categoría de alteraciones genéticas (Figura 3).¹⁴

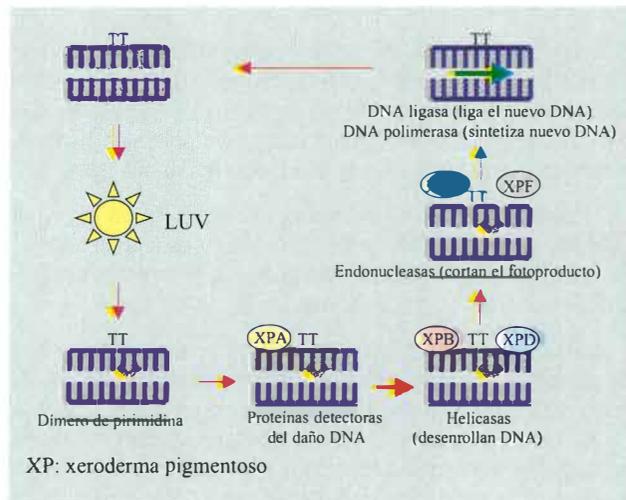


Figura 3. Esquema de reparación de DNA.

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR CEC

Para el desarrollo de CEC intervienen factores extrínsecos al individuo como la luz ultravioleta (LUV), y otros intrínsecos como heridas crónicas, patologías de piel y algunos

Carcinoma de células escamosas cutáneo

síndromes genéticos. Los principales factores relacionados se revisarán a continuación.

Factores de riesgo extrínsecos

Éstos incluyen la exposición a LUV, radiación infrarroja, radioterapia, tabaco, carcinógenos químicos, algunos virus del papiloma humano e inmunosupresión secundaria a medicamentos.

Luz solar

Los estudios realizados demuestran que la exposición a la luz solar es un factor independiente para adquirir un CEC. En un estudio se demostró que solamente niveles altos de exposición ocupacional en los diez años previos al diagnóstico se asociaban con alto riesgo de CEC.¹⁷ Otro estudio contradice esta afirmación, encontrando que la exposición acumulativa es importante.¹⁸

La exposición a LUV parece ser el mayor factor de riesgo para desarrollar CEC; esto acompañado de las características físicas del individuo que lo hacen más vulnerable a la LUV (piel clara, ojos azules).^{19,20}

La luz solar contiene aproximadamente veinte veces más UVA (320 nm a 400 nm) que UVB (280 nm a 320 nm). La UVB se absorbe casi en su totalidad en la epidermis, mientras la UVA alcanza la dermis.²¹ Los estudios en animales han demostrado que la UVB es más carcinogénica que la UVA.²²

Para que una reacción fotoquímica ocurra en la piel la LUV debe ser absorbida por un cromóforo, que en este caso es el DNA, lo que inicia una serie de reacciones fotoquímicas que pueden conducir al desarrollo de cáncer.²¹

El DNA absorbe UVB, induciendo cambios entre bases de pirimidina adyacentes en una de las cadenas del DNA. El daño más frecuente es la producción de dímeros de timina (T-T). La UVA causa daño en el DNA, produciendo ruptura de cadenas y oxidación de ácidos nucleicos; también forma dímeros de timina e inhibe la reparación del DNA (Figura 3).^{21,23}

El daño que se produce en el DNA se repara continuamente por escisión de nucleótidos. Para que este proceso se lleve a cabo se requieren los productos de por lo menos veinte genes. La exposición excesiva a la luz solar sobrepasa la capacidad de reparación, y parte del daño en el DNA queda sin reparar. La importancia de esta vía se ilustra en pacientes con xeroderma pigmentoso, debido a un defecto genético en las proteínas que reconocen estos fotoproductos.¹⁴

Cuando la reparación es ineficiente se presentan mutaciones. La luz solar produce mutaciones en los genes ras o en p53, que pueden llevar al desarrollo de neoplasias, entre ellas CEC.^{14,21}

PUVA

Se ha encontrado aumento en la incidencia de CEC en pacientes tratados con PUVA. Este efecto es dosis-dependiente, observándose que pacientes que han recibido más de doscientos tratamientos tienen entre 12 y 30 veces más riesgo que la población general de desarrollar CEC; este riesgo se incrementa cien veces para CEC de escroto. También se ha observado que el riesgo aumenta si el paciente ha estado expuesto a otros carcinógenos como radioterapia. El carcinoma basocelular (CBC) también aumenta en frecuencia con el tratamiento con PUVA, con un ratio CEC/CBC de 1.8: 1.^{24,25}

Otros autores no han encontrado mayor incidencia de CEC en pacientes tratados con PUVA; por lo tanto, es difícil estimar el riesgo real del desarrollo de CEC en estos pacientes.²⁵

UVB terapéutica

Existen algunos estudios que evalúan la incidencia de cáncer de piel en pacientes tratados con UVB. En los pocos realizados no se ha documentado aumento de la carcinogénesis.²⁵

Radioterapia

Se ha encontrado un incremento en la incidencia de CEC y CBC en pacientes manejados con radioterapia. El ratio de frecuencia reportado de CBC/CEC varía entre 1.3:1 a 40:1, que aumenta proporcionalmente con la dosis acumulada. El período de latencia varía entre meses y años, con la mayoría de lesiones después de veinte años de la exposición.²⁶ La LUV parece desempeñar un papel sinérgico, pues la mayoría de las lesiones ocurren en áreas expuestas al sol. Los CEC originados sobre áreas de radioterapia previa son agresivos, con tasas de recurrencias locales del 70%,²⁷ y de metástasis de 20% a 26%, con una sobrevivencia a cinco años del 50%.^{25,27}

Radiación infrarroja (calor)

Se ha demostrado que la radiación infrarroja es carcinogénica, necesiéndose de un período de latencia de veinte años o más de injuria termal a dosis bajas, acompañadas de

Carcinoma de células escamosas cutáneo

irritación crónica para producir una lesión displásica que se transforma en CEC *in situ* y posteriormente en un CEC invasivo.²⁵

Carcinógenos químicos

Existen múltiples químicos relacionados con CEC; entre ellos, el más documentado es el arsénico, que era un componente de la solución de Fowler utilizada para la psoriasis. Actualmente se le puede encontrar en herbicidas, pesticidas, productos de industrialización del vidrio y productos electrónicos, comida de mar contaminada y agua contaminada. Las manifestaciones clínicas del arsenicismo aparecen después de muchos años de exposición; la enfermedad de Bowen es la manifestación más común, y ocurre en la mayoría de los casos en áreas no expuestas al sol. También pueden existir hoyuelos y lesiones queratósicas palmoplantares.^{25,28}

Otros carcinógenos son los hidrocarburos aromáticos, los aceites minerales, los productos del carbón, del alquitrán y el antraceno.²⁵

Infección viral

Se ha encontrado asociación entre algunos serotipos del virus del papiloma humano (VPH) y CEC en humanos; los más relacionados son el 5, 8, 16, 18, 31 y 33. El modelo por excelencia de oncogénesis viral en piel es la epidermodisplasia verruciforme, en donde existe una relación entre papilomas virales y CEC. Los serotipos carcinogénicos más frecuentes en esta enfermedad son el 5 y el 8 (Figura 4).²⁹ También se han hallado CEC relacionados con VPH en pacientes sin epidermodisplasia verruciforme, la mayoría en pacientes inmunosuprimidos por trasplantes de órganos, en los cuales se han documentado VPH-5 y 8.²⁹ En carcinomas verrucosos se ha detectado una asociación con VPH-6 11, 16 y 18. En pacientes con papulosis bowenoide se ha documentado infección por VPH 16, 18, 31 y 32.²⁵

Inmunosupresión

Los trasplantes de órganos y la sobrevida a los mismos han aumentado en las últimas dos décadas; esto debido a los avances en la terapia inmunosupresiva. Estos pacientes tienen un riesgo mayor de presentar cáncer, tanto sistémico como en piel.

Las neoplasias más frecuentes en estos pacientes son: cáncer de piel, linfomas, cáncer de cérvix y sarcoma de



Figura 4. Paciente con epidermodisplasia verruciforme. Se observan verrugas planas en dorso de manos y verrugas planas clínicamente similares a pitiriasis versicolor en abdomen.

Kaposi. El CEC de piel es la malignidad más común, con estudios que muestran un aumento de incidencia 65 veces mayor que en la población general, encontrándose que a los diez años del trasplante, entre un 30% a 50% de pacientes trasplantados han presentado cáncer de piel no melanoma, con una relación entre CEC/CBC de 2:1.^{30,31}

Los pacientes trasplantados con mayor riesgo de presentar CEC son los ancianos, de fototipos claros, con exposición previa alta a la LUV, infección previa por virus del papiloma humano, CD4 bajos e historia previa de cáncer de piel.^{30,31}

De los inmunosupresores utilizados, la azatioprina y la ciclosporina parecen tener mayor capacidad carcinogénica.³⁰

FACTORES DE RIESGO INTRÍNSECOS

Alteraciones en la cicatrización

Los CEC que se originan de úlceras crónicas o cicatrices anfractuosas (úlceras de Marjolín) son poco frecuentes

Carcinoma de células escamosas cutáneo

en países desarrollados, pero en países con bajas condiciones socioeconómicas, son frecuentes las quemaduras en los niños que eventualmente llevan al desarrollo de CEC en la vida adulta (Figura 5).

Este tipo de CEC merece mucha atención por su agresividad, con riesgo de metástasis entre 14% a 58%. Las lesiones previas más frecuentemente asociadas son úlceras crónicas, fístulas de osteomielitis, piel previamente irradiada, quemaduras y cicatrices, con un tiempo de latencia entre la injuria y el desarrollo de CEC que varía entre 1.5 y 80 años.³²



Figura 5. Úlcera de Marjolin; se observa CEC sobre cicatriz secundaria a quemadura.

El diagnóstico en estos pacientes es difícil, pues el paciente y el médico se encuentran familiarizados con la enfermedad de base, y por esto con frecuencia se diagnostica el CEC tardíamente. En pacientes con osteomielitis crónica puede aumentar la secreción, presentarse dolor, y aparecer una úlcera o tumoración adyacente; en pacientes quemados o irradiados la aparición de una úlcera debe alertar al médico, principalmente si su borde es infiltrado.

Ante la sospecha, se debe tomar biopsia. Es frecuente que el patólogo informe hiperplasia pseudocarcinomatosa; ante este reporte, no se debe descartar el diagnóstico de CEC, y si la sospecha clínica es alta está indicado tomar varias biopsias para poder confirmar el diagnóstico.³²

Lesiones cutáneas “pre malignas”

Se han descrito algunas patologías de piel que se denominan “pre malignas” por su riesgo de desarrollar CEC

invasor; el ejemplo clásico son las queratosis actínicas (Figura 6).

El término “pre maligno” es muy polémico en la actualidad, y por eso lo escribiremos entre comillas. La queratosis actínica es la expresión más temprana de un tumor de queratinocitos. Actualmente se discute si biológicamente las queratosis actínicas son un CEC *in situ*, teoría promulgada e impulsada por el grupo de Ackerman. En la práctica clínica diaria del dermatólogo, lo que realmente importa es que

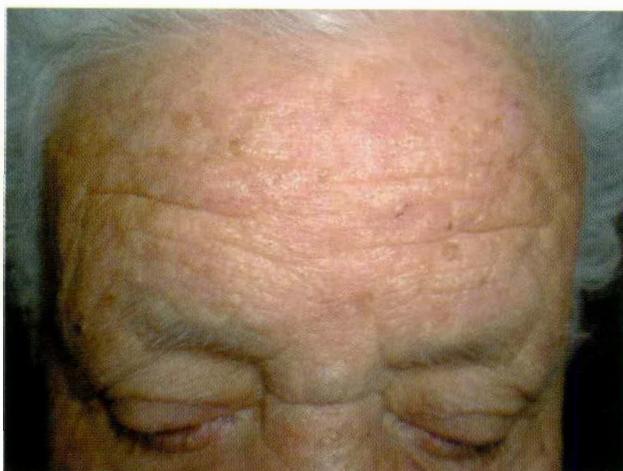


Figura 6. Queratosis actínica. Se observan múltiples placas eritematosas hiperqueratóticas en cara de paciente anciano con severo daño solar.

la denominación de CEC *in situ* no debe llevar a un sobretreatmento quirúrgico de las queratosis actínicas, pues se dispone de otros métodos terapéuticos efectivos de menor agresividad. Nos referimos a los métodos destructores superficiales.^{33,34}

Las queratosis actínicas (CEC *in situ*) son lesiones que se presentan en piel expuesta al sol, principalmente en individuos mayores de piel clara, pero también pueden ser secundarias a exposición de LUV de fuentes artificiales, irradiación por rayos X o exposición a hidrocarburos policíclicos aromáticos.¹

Clinicamente se presentan como placas eritemato-desquamativas menores de 1 cm de diámetro. Las variedades pigmentadas pueden ser difíciles de distinguir de un léntigo maligno; por lo general no son infiltradas, con excepción de las variedades hipertróficas que pueden tener el aspecto clíni-

Carcinoma de células escamosas cutáneo

co de un cuerno cutáneo. El cuerno cutáneo no es un diagnóstico histológico, es una designación morfológica para una lesión densamente hiperqueratótica con proyección coniforme; en su base puede existir una queratosis actínica o, incluso, un CEC invasivo, entre otras lesiones, y por este motivo siempre debe tomarse biopsia de la base del mismo.

En Australia se presentan en un 40% a 60% de la población mayor de 40 años.³⁵ Se estima que la tasa de conversión de queratosis actínicas a CEC invasor está en el rango de 0.25% a 1% por año. Entre un 10% y un 20% se transformarán gradualmente en CEC invasor si no se tratan.^{36,37} El riesgo relativo de transformación depende de las características de la lesión, como grosor, y del paciente, como grado de pigmentación, estado inmune y tratamiento farmacológico inmunosupresor. Otro factor que hace difícil estimar el riesgo de transformación es la regresión espontánea que puede ocurrir hasta en el 85% de los casos.³⁸ Entre un 60% a 70% de los CEC invasores se originan de queratosis actínicas.^{36,37}

En síntesis, las queratosis actínicas CEC *in situ* representan una proliferación de queratinocitos confinados a la epidermis, y sean llamadas lesiones premalignas o CEC *in situ* deben ser tratadas para prevenir su conversión a CEC invasivo.³³

En los labios existe una lesión análoga denominada queilitis actínica, que puede presentar áreas de erosión e hiperqueratosis; es frecuente en personas que presentan el labio inferior evertido, y es equivalente a la queratosis actínica cutánea o CEC *in situ*.³⁹

En las mucosas las lesiones "pre malignas" encontradas son: leucoplaquia caracterizada por placas blancas, las cuales histológicamente varían entre benignas, "pre malignas", CEC *in situ* o invasivo. Las lesiones rojas se denominan eritroplaquia, y se relacionan con lesiones "pre malignas" y malignas con mayor frecuencia que las leucoplaquias. Se debe anotar que, de manera similar a lo que ocurre con el cuerno cutáneo, la leucoplaquia y la eritroplaquia son connotaciones semiológicas y no corresponden a diagnósticos histológicos.⁴⁰

Otras lesiones "pre malignas" incluyen queratosis arsenicales, que se caracterizan por pápulas de 2 mm a 10 mm de diámetro en sitios de fricción, principalmente plantas y palmas, queratosis por hidrocarburos, queratosis térmicas, queratosis por radiación crónica y queratosis de cicatrices crónicas. Estas lesiones desde el pun-

to de vista histológico, son similares a las queratosis actínicas, es decir, corresponden a CEC *in situ*.⁴⁰

Síndromes genéticos que predisponen al desarrollo de CEC cutáneo

Existen algunos síndromes genéticos asociados con el desarrollo de CEC; la mayoría se caracterizan por una alteración en la capacidad de reparar el daño en el DNA causado por el sol. Otras alteraciones se relacionan con cicatrices crónicas (epidermólisis ampollosa distrófica) o con susceptibilidad a papiloma virus (epidermodisplasia verruciforme). (Figuras 4, 7, 8) (Cuadro 1).^{32,41}



Figura 7. Niña con xeroderma pigmentoso, presenta poiquiloderma, múltiples queratosis actínicas y CEC en párpado inferior derecho y en punta nasal.

Carcinoma de células escamosas cutáneo

Cuadro 1. Genodermatosis relacionadas con CEC.

Genodermatosis	Herencia – Alteración genética	Características
Xeroderma pigmentoso	<ul style="list-style-type: none"> – Autosómico recesivo – Alteración reparación DNA – 7 Grupos complementación: XPA- XPE: se unen al DNA dañado XPB- XPD: helicasa XPC: reparación global DNA XPF-XPG: endonucleasas 	<ul style="list-style-type: none"> – Fotosensibilidad – Poiquilodermia – Inicio temprano de malignidades cutáneas (CEC, carcinoma basocelular, melanoma maligno)
Albinismo oculocutáneo	<ul style="list-style-type: none"> – Autosómico recesivo – Ausencia o disminución en tirosinasa 	<ul style="list-style-type: none"> – Disminución en síntesis de melanina – Nistagmus
Epidermólisis ampollosa distrófica	<ul style="list-style-type: none"> – Autosómico recesivo – Alteración fibrillas de anclaje 	<ul style="list-style-type: none"> – Ampollas subepidérmicas
Epidermodisplasia verruciforme	<ul style="list-style-type: none"> – Autosómico recesivo – Defecto inmune celular: infección por serotipos de VPH (3-5-8-10 principalmente) 	<ul style="list-style-type: none"> – Verrugas por VPH desde temprana edad – CEC en zonas expuestas al sol: 2^a- 3^a décadas de la vida
Síndrome de Ferguson-Smith	<ul style="list-style-type: none"> – Autosómico dominante 	<ul style="list-style-type: none"> – Múltiples queratoacantomas en 2^a-3^a décadas de la vida
Síndrome de Rothmund-Thompson	<ul style="list-style-type: none"> – Autosómico recesivo – Etiología incierta 	<ul style="list-style-type: none"> – Poiquilodermia congénita – Fotosensibilidad – Anormalidades esqueléticas – Malignidades internas (sarcomas osteogénicos)
Disqueratosis congénita	<ul style="list-style-type: none"> – Ligada a X 	<ul style="list-style-type: none"> – Leucoplaquia – Distrofia ungueal – Pigmentación en red cutánea – Predisposición a malignidad y a pancitopenia
Síndrome de Werner	<ul style="list-style-type: none"> – Autosómico recesivo – Alteración fibroblastos 	<ul style="list-style-type: none"> – Envejecimiento prematuro – Malignidades internas
Síndrome de KID	<ul style="list-style-type: none"> – Herencia variable – Síndrome ictiosiforme 	<ul style="list-style-type: none"> – Queratitis, ictiosis y sordera
Candidiasis mucocutánea crónica	<ul style="list-style-type: none"> – Herencia variable – Defecto inmune celular contra candida 	<ul style="list-style-type: none"> – Infección por candida en piel, mucosas y uñas refractaria a tratamiento
Anemia de Fanconi	<ul style="list-style-type: none"> – Autosómica recesiva 	<ul style="list-style-type: none"> – Falla temprana médula ósea – Predisposición a malignidades – Hiper e hipopigmentación cutánea – Manchas café con leche

Carcinoma de células escamosas cutáneo



Figura 8. Hombre con albinismo oculocutáneo tipo I y CEC en espalda.



Figura 9. Enfermedad de Bowen; se observan placas eritematosas hiperqueratóticas en dorso de 2º y 5º dedos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Carcinoma escamocelular *in situ*

La enfermedad de Bowen es un CEC *in situ* que tiene predilección por las zonas de exposición solar (particularmente la cara y las piernas) de individuos mayores con piel clara. Clínicamente se presenta como una placa eritemato-descamativa, de bordes bien definidos, puede crecer lentamente por décadas y un 3% a 8% de los casos no tratados puede evolucionar a un CEC invasivo.^{42,43} Las lesiones invasivas originadas a partir de una enfermedad de Bowen presentan un riesgo de metástasis, desde 2% hasta 13% en diferentes estudios (Figura 9).⁴³

La enfermedad de Bowen puede presentarse también en el tronco, la vulva y raramente en la piel de los labios, pezón, palmas, plantas y en los bordes palpebrales. Se debe prestar atención a lesiones peri y subungueales, pues los CEC, tanto *in situ* como invasivos en estas localizaciones, clínicamente pueden ser similares a verrugas vulgares, lo que retarda su diagnóstico. En las piernas, el Bowen es un diagnóstico diferencial importante de los eczemas asociados con insuficiencia venosa.⁴²

En el epitelio transicional del pene o de la vulva el CEC *in situ* se puede presentar como una placa eritematosa, denominándose eritroplaquia de Queyrat. Entre el 10% y el 40% de estas lesiones invaden, y de éstas el 20% hace metástasis (Figura 10).^{42,44}



Figura 10. CEC en área expuesta al sol: lesión tumoral sobre área de queratosis actínicas.

Otro CEC *in situ* que se presenta en región anogenital es la papulosis bowenoide, que consiste en pápulas pardas múltiples en pacientes jóvenes, algunos inmunosuprimidos, relacionadas con el virus de papiloma humano; pocas veces invaden la dermis subyacente.^{43,44}

Los estudios iniciales asociaban la enfermedad de Bowen con neoplasias internas. En 1989 se realizó un metaanálisis, que determinó que no existe asociación entre la enfermedad de Bowen y malignidades internas.³⁸

Se han implicado diversos agentes relacionados con la etiología de los CEC *in situ*, como la exposición solar, la

Carcinoma de células escamosas cutáneo

ingestión de arsénico y la infección por el virus del papiloma humano.¹

CEC infiltrante en piel expuesta al sol

Los CEC relacionados con exposición solar se presentan como una placa exofítica o un tumor ulcerado y crecen con una velocidad mayor que un CBC pero menor que un queratoacantoma (QA).

Los CEC de áreas expuestas tienen menos probabilidad de hacer metástasis que los de áreas cubiertas, presentan recurrencia local en el 7.9% de los casos y metástasis en el 5.2%. (Figura 10).^{42,45}

CEC infiltrante en piel no expuesta al sol

Los CEC de áreas no expuestas son también llamados de novo, son menos frecuentes y de mayor agresividad que los de áreas expuestas, histológicamente menos diferenciados y tienen mayor capacidad de hacer metástasis.⁴²

El término úlcera de Marjolin se ha utilizado para carcinomas que se originan en zonas de daño crónico o irritación, como son las cicatrices, úlceras y fístulas, siendo estos tumores de mayor agresividad con alta frecuencia de recidiva y una incidencia de metástasis entre el 10% y el 58%.^{1,32,46,47}

Carcinoma verrugoso

Es una variante clínica y patológicamente distinta e indolente de aspecto verrugoso y crecimiento lento, que se extiende por continuidad con un patrón de crecimiento destructivo local y bajo potencial de metástasis (Figura 11).

Es de crecimiento lento, exofítico, penetra tardíamente los tejidos profundos el diagnóstico en ocasiones es tardío debido a su alto grado de diferenciación histológica: la duración media de las lesiones en el momento del diagnóstico es de 13 a 16 años.³⁹

Puede originarse en cualquier parte de la superficie cutánea y en forma clásica se denomina según su localización anatómica:

1. Carcinoma verrugoso de la región anogenital, también llamado tumor de Buschke Lowenstein, ocurre por lo general en el glande y prepucio del hombre sin circuncidar, puede presentarse en región perianal y en la mujer en vulva.³⁹

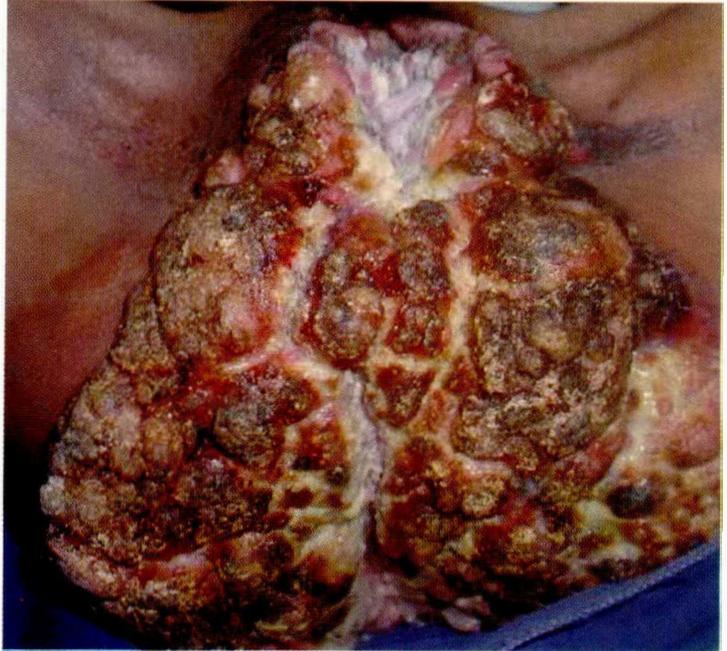


Figura 11. Paciente del género femenino con carcinoma verrugoso en región perineal. Tumoración que distorsiona la anatomía de las zonas genital y glútea.

2. Carcinoma verrugoso de la planta del pie o epiteloma cuniculatum, inicialmente semeja una verruga plantar, el crecer hace tractos que se llenan de queratina y material purulento, puede llegar a invadir la fascia plantar y los hueso del metatarso y tardíamente la piel del dorso del pie.³⁹
3. Carcinoma verrugoso de la cavidad oral llamada también papilomatosis oral florida, clínicamente son tumores con forma de coliflor y color blanquecino que pueden comprometer un área extensa de la mucosa oral.^{1,39,48}

Se han descrito varios factores asociados con su etiología: en carcinomas verrucosos de cavidad oral se ha encontrado asociación con masticar tabaco o betel (compuesto masticable con propiedades estimulantes derivado de la nuez de la palma areca); igualmente asociación con el VPH, especialmente los serotipos 6, 11, 16 y 18.^{1,49,50}

En raras ocasiones los carcinomas verrucosos presentan transformación anaplásica a CEC con presencia de metástasis ganglionares, dentro de las causas de esta trans-

Carcinoma de células escamosas cutáneo

formación se ha implicado a la radioterapia, por lo tanto ésta no debe ser un tratamiento de primera línea para el carcinoma verrucoso.⁽³⁹⁾

Queratoacantoma

Corresponde a un tumor comúnmente solitario, de crecimiento rápido en un período entre 1 y 2 meses, con un tamaño generalmente de 1 a 2 cm de diámetro; además de su rápido crecimiento se caracterizan por una tendencia a la regresión espontánea, aunque algunos persisten un año sin regresar.

El QA se presenta principalmente en personas de edad avanzada, particularmente en la sexta y séptima décadas de la vida, siendo más frecuente en los hombres. Se desarrolla sobre piel expuesta al sol, casi siempre sobre áreas pilosas.¹

Las diferentes presentaciones clínicas de QA descritas incluyen: QA solitario, QA gigante, QA centrífugo marginado, múltiples QA autorresolutivos de Ferguson-Smith y QA eruptivos de Gryzbowski.⁴²

Los QA pueden causar destrucción local extensa, particularmente sobre la región nasal, palpebral o canal auditivo.¹ En pacientes inmunosuprimidos tienen un comportamiento agresivo, y recidivan en el 8% de los casos.¹

Hay informes de pocos casos de metástasis en QA, una de ellas en un paciente inmunosuprimido. Ackerman reportó tres metástasis originadas en QA.⁵¹ Por lo expuesto anteriormente, por su etiología común y los múltiples estudios que no encuentran diferencia entre CEC y QA, algunos autores consideran al QA un CEC bien diferenciado.^{51,52}

El QA se asocia con el virus del papiloma humano, exposición a alquitranes, luz solar, traumatismos, inmunosupresión y xeroderma pigmentoso, entre otros.¹

SUMMARY

Squamous cell carcinoma of the skin is the second most frequent skin neoplasm after basal cell carcinoma. There are several intrinsic and extrinsic risk factors that lead to a series of genetic alterations that conduce to squamous cell carcinoma.

This current review will examine risk factors and pathogenic mechanisms that contribute to squamous cell carcinoma, and this will be complemented with an appraisal of clinical manifestations of this disease.

Key words: squamous cell carcinoma, skin, biology, risk factors, clinical manifestations.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weedon D. Tumores de la epidermis. En: Weedon D. *Patología de Piel*. Madrid, Marbán 2002: 635-672.
2. Giles GC, Marks R, Foley P. Incidence of non-melanocytic skin cancer treated in Australia. *Br Med J* 1988; 296:13-17.
3. Schwartz RA, Stoll HL. Squamous cell carcinoma. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff KW, et al. *Dermatology in General Medicine*, McGraw-Hill 1999:840-856.
4. Horn TD, Moresi JM. Histology. En: Miller SJ, Maloney ME. *Cutaneous Oncology*. Blackwell Science 1998:481-493.
5. Aubry F, MacGibbon B. Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin. A case-control study in the Montreal region. *Cancer* 1985; 55:907-911.
6. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:774-778.
7. Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA* 1989; 262:2097-2100.
8. Acosta A. Carcinoma escamocelular. En: Ramírez G, Patiño JF, Castro CJ. *Guía Práctica Clínica en Enfermedades Neoplásicas*. Bogotá, Ruecolor Ltda. 2001:33-56.
9. Buettner PG, Raasch BA. Incidence rates of skin cancer in Townsville, Australia. *Int J Cancer* 1998; 78:587-593.
10. Green A, Battistutta D, Hart V. Skin cancer in a subtropical Australian population: incidence and lack of association with occupation. *Am J Epidemiol* 1996; 144:1034-1040.
11. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146:1-6.
12. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:467-484.
13. Williams HK. Molecular pathogenesis of oral squamous carcinoma. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2000; 53:165-172.
14. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Neoplasias. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Patología Estructural y Funcional*. McGraw Hill Interamericana 2000:277-347.
15. Kubo Y, Murao K, Matsumoto K, et al. Molecular carcinogenesis of squamous cell carcinomas of the skin. *J Med Invest* 2002; 49:111-117.
16. McGregor JM, Harwood CA, Brooks L, et al. Relationship between p53 codon 72 polymorphism and susceptibility to sunburn and skin cancer. *J Invest Dermatol* 2002; 119:84-90.
17. Gallager RP, Hill GB, Bajdik CD. Sunlight exposure pigmentation factors and risk of nonmelanocytic skin cancers. *Arch Dermatol* 1995; 131:164-169.
18. Graham GG, Marks R, Foley P. Incidence of non melanocytic skin cancer treated in Australia. *Br Med J* 1988; 296:13-16.
19. Vitasa BC, Taylor HR, Strickland PT. Association of the non melanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland waterman. *Cancer* 1990; 65:2811-2817.
20. Aubry F, MacGibbon R. Risk factors of the squamous cell carcinoma of the skin. *Br J Cancer* 1985; 55:907-911.
21. Pinnell SR. Cutaneous fotodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:1-19.
22. Marks R. An overview of skin cancers. *Cancer* 1995; 75:607-612.
23. Kraemer KH. Cellular hypersensitivity and DNA repair. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Dermatology in General Medicine*. New York, McGraw-Hill 1999:442-452.
24. Chuang TY, Heinrich LA, Schultz MD. PUVA and skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:173-177.
25. Baca HJ, Bekas S, Dzubow L. Risk Factors. En: Miller SJ, Malloney ME. *Cutaneous Oncology: Blackwell Science* 1998:382-388.
26. Lanthaler M, Hagspiel HJ, Braun-Falko O. Late irradiation damage to the skin caused by soft X-ray radiation therapy of cutaneous tumors. *Arch Dermatol* 1995; 131:182-186.
27. Eduards MJ, Hirsch RM, Broadwater JR. Squamous cell carcinoma arising in previously burned or irradiated skin. *Arch Surg* 1989; 124:115-117.
28. Maloney ME. Arsenic in dermatology. *Dermatol Surg* 1996; 22:301-304.
29. Majewski S, Jablonska S. Do epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses contribute to malignant and benign epidermal proliferations? *Arch Dermatol* 2002; 138:649-654.

Carcinoma de células escamosas cutáneo

30. Berg D, Otley C. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:1-17.
31. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, et al. Epidemiology and health services research. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol* 2002; 147:950.
32. Fosko S. Predisposing genetic syndromes and clinical settings. En: Miller SJ, Maloney ME, *Cutaneous Oncology*, Blackwell Science 1998:457-467.
33. Ackerman B, Mones JM. Solar Keratosis? En: Ackerman B, Mones JM. *Ackerman's resolving quandaries in dermatology. Pathology & Dermatopathology*. New York, Ardor Scribiendi 2001:341-350.
34. Lober BA, Lober CW, Accola J. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:466-469.
35. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol* 1994; 131:455-464.
36. Jeffes EW, Tang EH. Actinic keratosis. Current treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1:167-179.
37. Czarnecki D, Meeham CJ, Bruce F, et al. The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses. *J Cutan Med Surg* 2002; 6:207-209.
38. Soon SL, Cooper EA, Pierre P, et al. Actinic keratoses and Bowen's disease. En: Williams H. *Evidence Based Dermatology*, Londres, BMJ Publishing Group 2003:371-393.
39. Kirkham N. Tumors and cysts of the epidermis. En: Elder D. *Lever's Histopathology of the Skin*. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997: 685-746.
40. Schwartz RA, Stoll HL. Epithelial precancerous lesions. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff KW, et al. *Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill 1999:823-839.
41. Tsao H. Update on familial cancer syndromes. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:939-969.
42. Goltz RW. Clinical presentation. En: Miller SJ, Maloney ME. *Cutaneous Oncology*, Blackwell Science 1998: 350-359.
43. Kao GF. Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol* 1986; 122:1124-1126.
44. Porter WM, Hawkins D, Dinneen M, et al. Penile intraepithelial neoplasia: clinical spectrum and treatment of 35 cases. *Br J Dermatol* 2002; 147:1159-1165.
45. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factor for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:976-990.
46. Steffen C. Marjolin's ulcer. *Am J Dermatopathol* 1984; 6:187-193.
47. Dupree MT, Boyer JD, Cobb MW. Marjolin's ulcer arising in a burn scar. *Cutis* 1998; 62:49-51.
48. Hurt MA, Santacruz DJ. Tumor of the skin. En: Fletcher CDM. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. Churchill Livingstone 2000:1357-1472.
49. Benchekroun A, Nouini Y, Zennoud M, et al. Verrucous carcinoma and Buschke-Lowenstein tumors: apropos of 2 cases. *Ann Urol* 2002; 36:286-289.
50. Miyamoto T, Sasaoka R, Hagari Y, et al. Association of cutaneous verrucous carcinoma with human papillomavirus type 16. *Br J Dermatol* 1999; 140:168-169.
51. Hodak E, Jones RE, Ackerman AB. Solitary keratoacanthoma is a squamous cell carcinoma: Three examples with metastases. *Am J Dermatopathol* 1993; 15:332-342.
52. Beham A, Regauer S, Soyer HP, et al. Keratoacanthoma: a clinically distinct variant of well differentiated squamous cell carcinoma. *Adv Anat Pathol* 1998; 5:269-280.

Carcinoma de células escamosas cutáneo

PREGUNTAS

1. La UVA es más carcinogénica que la UVB. (F) (V)
2. La carcinogénesis relacionada con la radioterapia ocurre en promedio cinco años después de la exposición. (F) (V)
3. Los VPH 5 y 8 están relacionados con carcinogénesis en pacientes con epidermodisplasia verruciforme. (F) (V)
4. El cáncer de piel más relacionado con la radioterapia es el CEC. (F) (V)
5. El CEC es el cáncer de piel más frecuente en pacientes trasplantados renales. (F) (V)
6. El queratoacantoma se considera una lesión premaligna (F) (V)
7. Los CEC de la mucosa oral son de mayor agresividad. (F) (V)
8. Los CEC sobre queratosis actínicas son más agresivos que los de novo. (F) (V)
9. Los CEC con infiltración perineural se asocian con mayores recidivas y metástasis. (F) (V)
10. La enfermedad de Bowen es un CEC *in situ* que progresa a CEC invasivo en un 35% de los casos. (F) (V).

Encuentre el formato de respuestas en la página 377

Respuestas al cuestionario sobre criptocosis, en la revista anterior.

1) B; 2) C; 3) A; 4) D; 5) B; 6) A; 7) A;
8) B; 9) A; 10) C; 11) C; 12) D; 13) C; 14) A;
15) B; 16) C.