

Carcinoma de células basales

Nieves Alonso Formento, María Teresa Merino Díez

DEFINICIÓN

El carcinoma basocelular (CBC) es el tumor maligno más frecuente del mundo (1). Es un tumor que crece sobre piel sana y a nivel histológico consiste en nidos de células basalioides con células en empalizada en periferia rodeadas de un estroma diferente a la dermis adyacente. Contiene cantidades variables de mucopolisacáridos y expresión disminuida de algunos componentes de la membrana basal. Encontramos además un infiltrado inflamatorio alrededor formado principalmente por linfocitos T CD4+.

Existen fundamentalmente 4 subtipos a nivel clínico: el nodular (que es el más frecuente a nivel periorcular), el superficial, el *ulcus rodens* y el esclerodermiforme (que responde mal a radioterapia). Otros subtipos son el fibroepitelial (fibroepitelioma de Pinkus) y el CBC avanzado o invasor.

Los patrones histopatológicos también son variados e incluyen: el subtipo nodular y superficial que son los más frecuentes y los menos agresivos; otros subtipos son el morfeiforme, el micro y macronodular, el infiltrativo, el pigmentado y el basoescamoso metatípico. El carcinoma basocelular expansivo es una neoplasia epitelial cutánea maligna que infiltra la dermis en forma de nidos redondeados sólidos o sólido-quísticos, de tamaño variable. Están constituidos por células basalioides, con leve-moderado pleomorfismo, figuras de mitosis y, en ocasiones, con focos de necrosis. Es característico la disposición ordenada de dichas células en la periferia, en forma de «empalizada», en contigüidad con estroma laxo o mixoide que, con frecuencia los separa de la dermis adyacente a través de una hendidura de retracción (fig 1). A nivel histológico existen los siguientes subtipos: superficial, infiltrativo y nodular, y aquellos con diferenciación glandular (2).

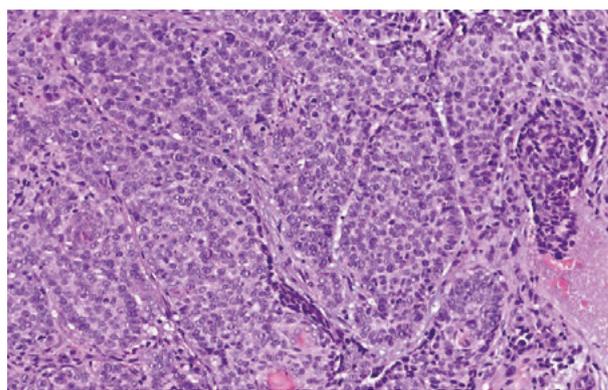


Fig. 1: Anatomía patológica de carcinoma basocelular expansivo: infiltra la dermis en forma de nidos redondeados sólidos o sólido-quísticos, de tamaño variable. Constituido por células basalioides, con leve-moderado pleomorfismo, figuras de mitosis. Es característico la disposición ordenada de dichas células en la periferia, en forma de «empalizada», en contigüidad con estroma.

EPIDEMIOLOGÍA

El CBC es la neoplasia de piel más frecuente en la región periorcular. Es más frecuente en varones y ancianos. Se presenta después de los 40 años y raramente puede aparecer en edades más tempranas; el pico de mayor incidencia es entre 60 y 70 años. También existen casos en niños y adultos jóvenes (3). En niños frecuentemente se asocia con el síndrome névico basocelular de Gorlin, síndrome de Bazex, xeroderma pigmentoso o un nevus verrugoso (3). Es más frecuente en pacientes de raza caucásica y de piel clara.

En cuanto a localización, más del 50% de los carcinomas basocelulares del párpado se originan en el párpado inferior debido a la incidencia más directa de los rayos de sol en esta zona, seguidos del 30% en el canto medial, 15% en el párpado superior y 5% en el canto lateral.

En el CBC las metástasis son muy raras, ocurren en el 0,005% de las lesiones. Esto se debe probablemente a la dependencia estromal de los carcinomas basocelulares. Las metástasis descritas acontecen con más frecuencia en los nódulos linfáticos regionales.

El índice de exactitud en el diagnóstico clínico del CBC es del 60-70%.

El 5% de los CBC recidiva a los 5 años, aunque esto varía según los tipos de tratamiento. Con la cirugía de Mohs, el porcentaje de recidiva se reduce al 2% o menos.

FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo conocido es la exposición a los rayos UV. Otros factores de riesgo conocidos son la historia familiar de neoplasias, la inmunosupresión, la radioterapia previa, la exposición a sustancias tóxicas de forma prolongada, la exposición a rayos X y la infección HPV. Además, tanto la incidencia como el tamaño de las lesiones se ha visto que se relaciona de forma directa con un estado socioeconómico bajo. Los pacientes con síndrome névico basocelular de Gorlin, síndrome de Bazex, xeroderma pigmentoso y nevus verrugoso pueden desarrollar múltiples CBC.

PATOGENIA

La radiación de longitud de onda corta UVB (290-320 nm) juega un papel más importante en el desarrollo de CBC que los rayos UVA de longitud de onda larga (320-400 nm). La radiación UVB daña el ADN y su sistema de reparación, lo que conduce a alteraciones genéticas que conllevan la formación de neoplasias. En el 50% de los CBC se encuentran mutaciones en el gen supresor de tumores p53. Las mutaciones que juegan un rol importante en la carcinogénesis cutánea activan la vía de señalización intracelular hedgehog (4). Además, los CBC tienen una expresión aumentada de Bcl 2 y Ki 67 en comparación con tejido sano.

El síndrome de Gorlin se caracteriza por la aparición de múltiples CBC que aparecen a edad temprana. Presenta una herencia AD con mutaciones en el gen patched (PTCH1) (9q22.3) que es un gen supresor de tumores que participa en la vía de señalización intracelular Hedgehog. Tiene alta penetrancia y expresividad variable. Estos pacientes además presentan queratoquistes odontogénicos,

anomalías esqueléticas, neurológicas, facies típica con hipertelorismo y calvicie precoz. Lo más característico, aunque no patognomónico, son las depresiones puntiformes palmoplantares (PITS). Nunca se debe emplear radioterapia para el tratamiento de los CBC en el contexto de un síndrome de Gorlin.

CLÍNICA

Los carcinomas basocelulares se localizan fundamentalmente en áreas de la piel expuestas al sol y habitualmente en fototipos de piel clara y con baja capacidad de broncearse. La exposición intensa intermitente a la luz ultravioleta durante la infancia es un factor de riesgo importante en el desarrollo de CBC. Más del 20% de los CBC de la cabeza y cuello se localizan alrededor del ojo. La localización más frecuente a nivel palpebral es el párpado inferior (>50%) y en el canto interno (30%), mientras que el párpado superior (15%) y canto externo (5%) son localizaciones menos habituales (1). La localización en canto interno tiene mayor riesgo de invadir órbita y senos (5).

El aspecto clínico puede ser variable. Los principales subtipos clínicos son: el nodular, el superficial, el ulcerado (*ulcus rodens*), el morfeiforme (esclerodermiforme), el fibroepitelial (fibroepitelioma de Pinkus) y el CBC avanzado o invasor.

Nodular: es la forma de presentación más frecuente. Generalmente se presentan como una lesión papulonodular con borde perlado traslúcido y con telangiectasias en superficie (fig. 2).

Nódulo ulcerativo (*ulcus rodens*): se manifiesta como un nódulo ulcerado en la zona central por necrosis (fig. 2).

Morfeico o esclerosante: otras veces aparece como una placa pálida con induración variable y márgenes mal definidos. Suele asociar pérdida de pestañas y puede confundirse con una blefaritis (fig. 3).

Los CBC con invasión orbitaria o histología agresiva tiene lugar sobre todo en el canto interno (53,6%-56,2%) comparado con la localización en el párpado inferior (20,3%-35,7%), párpado superior (4,7%-7,1%) o canto lateral (3,6%-18,7%) (1,5). La invasión orbitaria es rara pero cuando ocurre, puede producir limitación de los movimientos oculares por afectación de la musculatura ocular extrínseca y lesiones óseas (fig 4). Muy raramente se produce invasión del globo ocular. Una vía de extensión demostrada en los CB de canto interno es el canalículo.



Fig. 2: Carcinoma basocelular nodular de canto interno con ulceración central afectando a canalículo superior e inferior.

La mayoría de los carcinomas basocelulares tienen un crecimiento lento, son relativamente poco agresivos y raramente producen destrucción infiltrante del tejido circundante y raramente metastatiza (6). Las metástasis ocurren en un 0,005% y generalmente ocurren en tumores grandes, ulcerados y que no han sido tratados de forma correcta ni de forma temprana (7). Su poder metastásico es muy bajo (0,0028-0,55%). Las metástasis tienen lugar con más frecuencia en los nódulos linfáticos regionales; otros órganos a distancia, huesos, pulmón e hígado, son menos frecuentes.

Las recidivas se dan en un 5% de los casos a 5 años, aunque esto varía dependiendo del tipo de tratamiento (8). El índice de recurrencia aumenta en los casos en los que se encuentra tumor en el margen extirpado.

DIAGNÓSTICO

Una primera aproximación diagnóstica de mucho valor es la sospecha clínica con el aspecto macroscópico de la lesión. Pero para obtener el diagnósti-



Foto 3: Carcinoma basocelular morfeico o esclerosante de párpado inferior. Placa pálida con indicación y bordes mal definidos; asocia pérdida de pestañas.

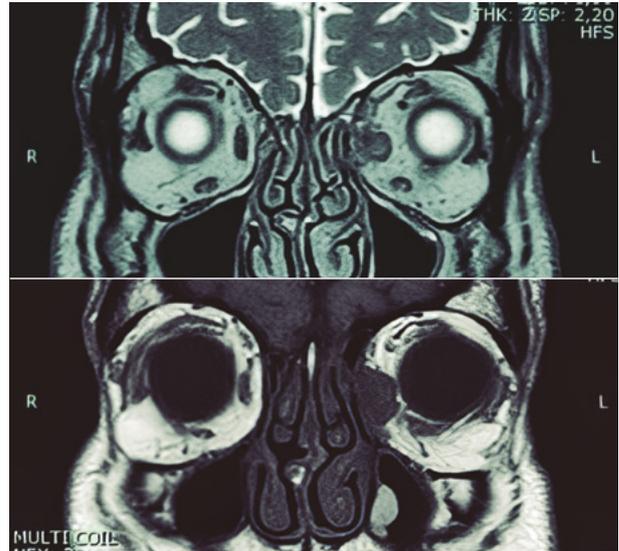


Fig. 4: RNM Corte sagital en T1 y T2 de carcinoma basocelular con afectación orbitaria. Masa retroseptal izda, parcialmente necrosada con extensión retroseptal que invade canal y saco lagrimal, espacio intra y extraconal y engloba músculo recto medial y oblicuo menor.

co definitivo de carcinoma basocelular se requiere confirmación histológica mediante la realización de una biopsia; existen varios tipos de biopsias:

- **Biopsia incisional:** se toma una muestra de la lesión con bisturí. Por su tamaño, es el tipo de biopsia que mejor permite al patólogo completar el estudio y confirmar el diagnóstico.

- **Biopsia en sacabocados o tipo «punch»:** se obtiene mediante un cilindro de punción de bordes cortantes de diámetro variable según la lesión. Su ejecución es sencilla, se puede realizar en consulta y no requiere sutura quirúrgica.

- **Biopsia por rasurado o curetaje de la lesión.**

A veces, si la lesión tiene un tamaño pequeño que no precise reconstrucción palpebral, podemos extirparla directamente sin biopsia previa.

La citología es una técnica rápida y sencilla pero poco fiable en los carcinomas basocelulares.

Una vez que tenemos el diagnóstico definitivo de la biopsia incisional o del punch, plantearemos el mejor tratamiento para su extirpación completa y posterior reconstrucción del defecto quirúrgico.

Habitualmente la clínica y la biopsia es suficiente para el diagnóstico. Rara vez son necesarias pruebas de imagen salvo en casos que sea necesario determinar el grado de invasión tumoral en lesiones de gran extensión y profundidad, especialmente aquellas localizadas en canto interno. La tomografía computerizada (TC) y resonancia

magnética (RM) son necesarias en aquellas lesiones en las que se sospeche invasión orbitaria para determinar afectación de tejidos circundantes y ver si existe erosión o destrucción ósea. La TC permite visualizar la destrucción ósea y la RM es mejor para visualizar cambios en tejidos blandos e invasión perineural (1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe realizarse con:

- Nevus pigmentados y no pigmentados.
- Léntigos solares.
- Queratosis seborreica.
- Queratoacantoma: se manifiesta como una lesión papilar umbilicada con queratinización en su centro.
- Chalación y blefaritis.
- Carcinoma de células sebáceas.
- Carcinoma de células escamosas.
- Melanomas.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Las diferentes opciones de tratamiento para el CBC consisten en cirugía, vismodegib, radioterapia e Imiquimod (IMQ). Otras terapias menos utilizadas son la terapia fotodinámica con metilaminolevulinato y el 5-fluorouracilo tópico.

Cirugía: los procedimientos quirúrgicos más utilizados en el tratamiento de CBC incluyen la cirugía micrográfica de Mohs (MMS) y la escisión quirúrgica amplia con control de márgenes por congelación. La cirugía micrográfica de Mohs consiste en la resección quirúrgica del tumor con control histopatológico de los bordes quirúrgicos. La escisión quirúrgica convencional continúa siendo el tratamiento más eficaz para el tratamiento de los CBC de bajo riesgo, pero la MMS sigue siendo actualmente el tratamiento de elección para CBC perioculares. Las recurrencias son menores con la MMS pero es una técnica cara y que requiere mayor tiempo quirúrgico. La MMS no se recomienda en casos de invasión orbitaria profunda debido a que es difícil obtener muestras correctamente orientadas para la realización de esta técnica (9).

Tanto la escisión local como la MMS deben conseguir márgenes de resección negativos con el fin de reducir el riesgo de recurrencia local. La finali-

dad de la cirugía es la extirpación completa del tumor con márgenes de al menos 3 mm por fuera del tumor y restablecer la funcionalidad y estética palpebral. Tras la extirpación quirúrgica es importante mantener la integridad palpebral para proteger y preservar la función del globo ocular. Cuanto más pequeño sea el tumor, más simple es la reconstrucción. Cuando el tumor afecta al borde palpebral, son necesarios colgajos o injertos para asegurar la función y la estética del párpado (figs. 5 y 6).

Si no se realiza la MMS puede ser útil monitorizar intraoperatoriamente los márgenes del tumor mediante congelación rápida. Si los márgenes están libres de tumor en estas secciones, se procederá a la reconstrucción palpebral en el mismo acto que la escisión.

La exenteración solo se considera en casos de invasión orbitaria extensa o bulbar. Se puede combinar con radioterapia adyuvante cuando los márgenes son dudosos o son tumores agresivos de alto riesgo con invasión perineural.

Vismodegib: aunque la mayoría de CBC se tratan con cirugía, no hay una terapia efectiva para tumores localmente avanzados o CBC metastásicos. El vismodegib es un inhibidor de la vía de Hedgehog y se ha utilizado como terapia médica o adyuvante en el tratamiento de CBC perioculares u orbitarios con el fin de reducir el tamaño del tumor (10). Es un tratamiento vía oral y se considera en CBC localmente avanzados o metastásicos en pacientes que no son buenos candidatos para cirugía o radioterapia, en recidivas tras cirugía o si la cirugía puede causar problemas como pérdida de visión, diplopía o pérdida del globo ocular o estructuras orbitarias. La dosis recomendada es 150 mg al día. Muchos estudios con pacientes con CBC periorcular avanzados han mostrado que el vismodegib es efectivo, pero los resultados a largo plazo tras suspender el tratamiento se desconocen.



Fig. 5: Paciente operado de carcinoma basocelular de párpado inferior ojo derecho y posterior reconstrucción con técnica de colgajo de Hughes. Postoperatorio a los dos meses.

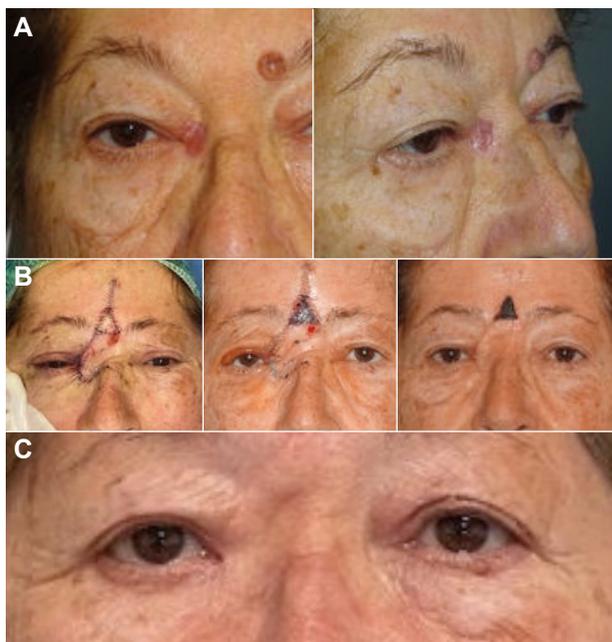


Fig. 6: Paciente operada de carcinoma basocelular de canto interno y posterior reconstrucción con colgajo glabellar. **A.** Paciente antes de la cirugía. **B.** Paciente a la semana de la cirugía. **C.** Postoperatorio a los 3 meses.

Los efectos secundarios del vismodegib incluyen espasmos musculares, alopecia, alteraciones en el gusto, pérdida de peso, fatiga, náuseas, pérdida de apetito, diarrea e incluso carcinoma de células escamosas y queratoacantoma.

Radioterapia: se utiliza como terapia adicional a la extirpación quirúrgica con márgenes libres, pero también puede utilizarse en casos de CBC de alto riesgo con invasión perineural con exenteración o en casos de tumor residual inoperable.

Imiquimod: el imiquimod es un inmunomodulador que induce la apoptosis en las células tumorales. Su uso es en crema al 5% y se aplica una vez al día, 5 veces por semana durante 8-16 semanas.

Aunque la escisión quirúrgica es el gold estándar para CBC nodular periocular, y se asocia con las mayores tasas de curación, el imiquimod puede considerarse en aquellos casos donde la cirugía no es posible; es una alternativa a tener en cuenta en aquellos pacientes con mal estado general, afecciones que contraindiquen la cirugía, o en tumores localizados en zonas de difícil acceso (11).

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Los lugares donde asientan los CB con más frecuencia son el párpado inferior y canto interno.
- Los CB de canto interno tienen una mayor tendencia a la invasión en profundidad y a la recidiva.
- El tratamiento de elección es la resección quirúrgica con control histopatológico de los bordes quirúrgicos. Cirugía micrográfica de Mohs.
- Cuanto más pequeño es el tumor, más fácil es la reconstrucción.
- Las características anatómicas del canto interno dificultan la eliminación completa del tumor y la reconstrucción posterior.
- El vismodegib puede ser útil en reducir el tamaño del tumor pero los resultados a largo plazo tras suspender su uso, se desconocen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yingyun Shi et al. Ocular basal cell carcinoma: a brief literature review of clinical diagnosis and treatment. *Oncotargets and therapy*. 2017 ; May 8;10: 2483-2489.
2. Wu A, Sun MT, Huilgol SC, Madge S, Selva D. Histological subtypes of periocular basal cell carcinoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Sep-Oct; 42(7): 603-7.
3. Rabbari H, Mebregan AH. Basal cell epithelioma (carcinoma) in children and teenagers. *Cancer* 1982; 49: 350-353.
4. Celebi AR, Kiratti H, Soylemezoglu F. Evaluation of tye «Hedgehog» signaling pathways in squamous and basal cell carcinomas of the eyelids and conjunctiva. *Oncol Lett*, 2016; 12(1): 467-472.
5. Zeitouni NC, Raghu PR, Mansour TN. Orbital invasion by periocular infiltrating Basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2012 Dec; 38(12): 2025-7.
6. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part I). *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 1-13.
7. Domarus H, Stevens J. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and reviews of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 1043-1060.
8. Rigel DS, Robins P, Friedman RJ. Predicting recurrence of basal-cell carcinomas treated by microscopically controlled excision. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7: 807-810.
9. Barnes EA, Dickinson AJ, Langtry JA, Lawrence CM The role of Mohs excision in periocular basal cell carcinoma. *Br J Ophthalmol*. 2006 May; 90(5): 660-1.
10. Su MG, Potts LB, Tsai JH. Treatment of periocular basal cell carcinoma with neoadjuvant vismodegib. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020 May 23; 19: 100755.
11. C Costales-Álvarez et al. Imiquimod 5% tópico como terapia alternativa en carcinoma basocelular periocular en 2 pacientes con contraindicación quirúrgica. *Arch Soc. Esp. Oftalmología*. 2017 February; 92 (2): 93-96.