

¿SE DEBEN CONSIDERAR A LOS QUERATOACANTOMAS CARCINOMAS ESPINOCELULARES BIEN DIFERENCIADOS?

PRESENTACION DE DOS NUEVOS CASOS

Dres. Carmen López A., * Margarita Oliver L., *
Ricardo Pérez Alfonzo, ** Marina Chópita de Calderón**

Carmen López A., Margarita Oliver L., Ricardo Pérez Alfonzo, Marina Chópita de Calderón. **¿Se deben Considerar a los Queratoacantomas Carcinomas Espinocelulares bien diferenciados? Presentación de dos nuevos casos.** Derm. Venez, 1999, 37: 90-95.

RESUMEN

Los queratoacantomas son considerados como lesiones autolimitadas que, usualmente se presentan en personas mayores como pápulas o placas queratóticas en áreas expuestas al sol, con evidente daño actínico, incluyendo elastosis solar, queratosis actínica o lentigo. En la mayoría de los casos presentan un curso indolente, describiéndose inclusive regresión espontánea sin tratamiento. Desde el punto de vista histológico, los queratoacantomas presentan en su mayoría, características similares a los carcinomas espinocelulares bien diferenciados, incluyendo la atipia celular figuras mitóticas atípicas, células disqueratóticas y perlas córneas. Razón por cual la mayoría de los autores, coinciden en la estrecha relación que guardan con los carcinomas espinocelulares. A pesar de su comportamiento autolimitado, hay informes de casos en donde han ocurrido metástasis, por lo que algunos autores los han denominado "queratoacantomas metastizantes". En muchos de estos casos, los cortes histológicos de las lesiones primarias han sido revisadas y, retrospectivamente interpretadas como carcinomas espinocelulares. En este trabajo se presentan dos nuevos casos (en donde el diagnóstico inicial tanto clínico como histológico fue el de queratoacantoma), los cuales evolucionaron a carcinoma espinocelular, con desarrollo de metástasis en uno de ellos. Se plantean y discuten las, posibles hipótesis que pudiesen explicar esta controversia.

Palabras clave: carcinoma espinocelular, queratoacantoma, progresión tumoral.

ABSTRACT

Keratoacanthomas are epithelial tumors of slow evolution that appear in sun exposed areas. They tend to involute spontaneously. Their benign evolution contrasts with the ability to metastatize present in squamous cell carcinomas. Thus, the individuality of keratoacanthomas *vis a vis* squamous cell carcinomas *has been* discussed for a long time.

We now present two cases, diagnosed initially as keratoacanthomas, that evolved aggressively towards squamous cell carcinomas. Pathogenetic and therapeutic implications are discussed.

Key words: Keratoacanthomas, Squamous cell carcinomas, tumor Progression.

INTRODUCCIÓN

Los queratoacantomas son lesiones escamoproliferativas de crecimiento rápido que se han descrito clásicamente desde el punto de vista clínico e histológico como semejantes a un "cráter" por su crecimiento exófitico con una depresión central que contiene abundante queratina en su interior.^{1,8} Se presentan típicamente en pacientes mayores de 60 años, con historia de prolongada exposición solar. También clínica e histológicamente mimetiza a un carcinoma espinocelular bien diferenciado, sin embargo, en la mayoría de los casos presenta un curso indolente, describiéndose inclusive casos con regresión espontánea sin tratamiento. En las revisiones que se han realizado sobre los queratoacantomas, la mayoría de los autores,^{1,5} coinciden

* Sección de Dermatopatología. Instituto de Biomedicina.

** Servicio de Dermatología. Instituto de Biomedicina

en la estrecha relación que guardan con los carcinomas espinocelulares. En 1963, Rook y Champion¹ propusieron que derivan de hiperplasias del folículo piloso con un alto potencial de transformación maligna. Reed² los consideró como lesiones pre-cancerosas o "pseudomalignas" distintas de un carcinoma o como carcinomas metabólicamente incompletos. Igualmente, Connors y Ackerman³ los definieron como el prototipo cutáneo de lesión premaligna en la cual frecuentemente se observa considerable atipia citológica a lo largo de su evolución, con extensión hacia la dermis reticular e inclusive hacia el tejido celular subcutáneo, resolviéndose después, eventualmente de forma espontánea.

Schnur y Bozzo⁴ adicionalmente consideraron que hay formas de carcinomas espinocelulares los cuales en su fase temprana de crecimiento pueden, clínica e histológicamente ser idénticos a un queratoacantoma. Sullivan y Golditz⁵ postularon que los queratoacantomas pueden llegar a convertirse en carcinomas, si en el huésped existe un sistema inmune deficiente o si a lo largo de su evolución se desarrollan clones de células atípicas que sobreviven a medida que invaden los tejidos profundos.

Todos estos argumentos y otros más recientes en los cuales se han utilizado métodos de inmunohistoquímica o biología molecular tampoco han podido resolver de maneja clara esta controversia. Es por este motivo que se presentan dos nuevos casos en los cuales se plantearon las disertaciones antes expuestas revisando la literatura y comparándola con nuestros hallazgos.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Caso 1.

Paciente masculino de 78 años de edad, conocido por extirpaciones previas de carcinomas basocelulares y queratosis actínicas múltiples en la cara, quien presenta en noviembre de 1992, lesión tumoral sobre la parte media de la pirámide nasal de 1x1 cm de diámetro, elevada, redondeada, ulcerada en la porción central (Fig. 1). Se realiza excisión y estudio histológico que reporta queratoacantoma. Se deja que éste involucre espontáneamente, sin embargo, la lesión crece en forma progresiva durante mes y medio (enero de 1993) hasta alcanzar un tamaño de 5x4 cms (Fig. 2), momento en el cual vuelve a consultar nuevamente. Con esta evolución se procede al afeitado de toda la lesión en febrero de ese mismo año y se infiltra metrotexate intralesional a dosis de 12.5 mgs., repitiendo esta misma dosis a intervalos de 15 días durante tres meses alcanzando una dosis acumulada de 62,5 mgs con excelente evolución y resolución de la lesión. Luego en julio consulta nuevamente por presentar nódulo en la mejilla izquierda que aumenta progresivamente de tamaño alcanzando dimensiones de 10x5 cms de diámetro (Fig. 3). Se realiza biopsia, reportando en esta oportunidad carcinoma espinocelular

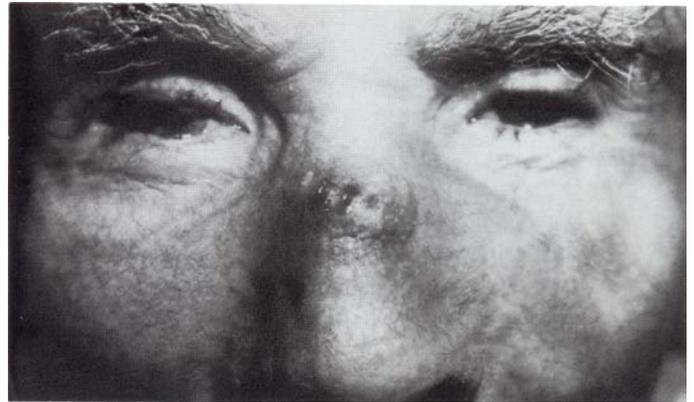


Fig. 1. Caso 1. Paciente con lesión de aspecto tumoral en pirámide nasal, ulcerada de bordes infiltrados de 1x1 cm de diámetro.

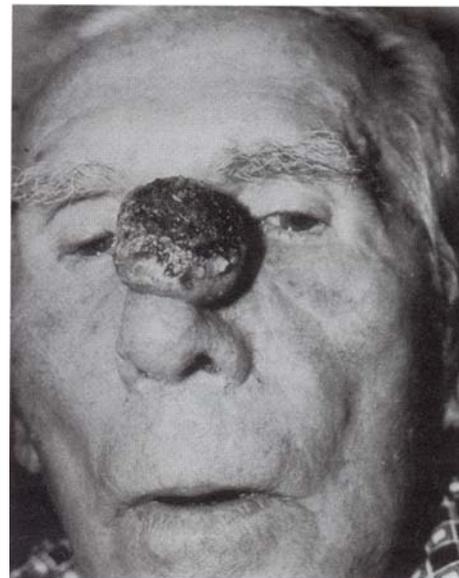


Fig. 2. Caso 1. Lesión tumoral recidivante en dorso nasal redondeada, exofítica, parcialmente ulcerada, friable de 5x4 cm de diámetro.



Fig. 3. Caso 1. Lesión tumoral nódular en mejilla izquierda, de 10x5 cm, dura, de aspecto infiltrado.

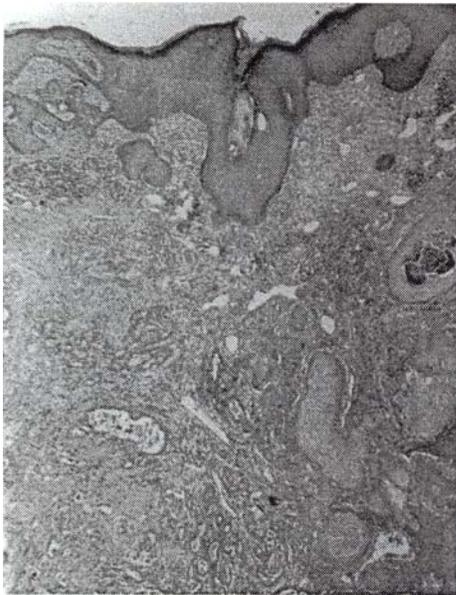


Fig. 4. Caso 1. Corte histológico de piel correspondiente a la lesión en mejilla izquierda, en donde se aprecia lesión tumoral que ocupa dermis media a profunda. Diagnóstico: carcinoma espinocelular metastásico con patrón adenoideo H/E. Aumento 10x.

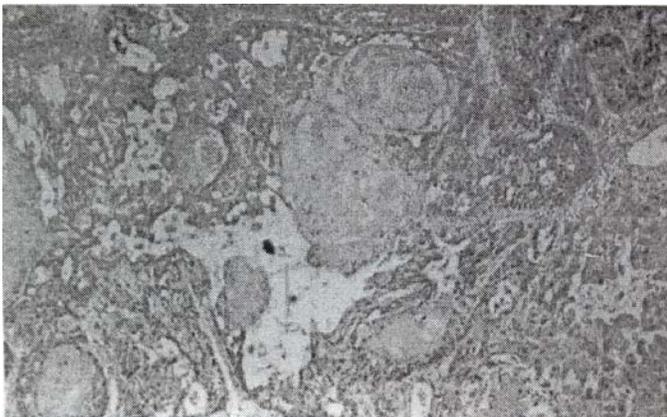


Fig. 5. Caso 1. Mayor aumento de la figura anterior en donde se aprecian islas de células epiteliales, dispuestas formando espacios pseudo-glandulares con células acantolíticas en su anterior y perlas córneas adyacentes. H/E. Aumento 25x.

con patrón adenoideo (Figs. 4 y 5). Se inicia tratamiento con radioterapia paliativa a dosis de 300cGy por sesión, disminuyendo el tamaño original de la lesión. El paciente evoluciona en forma tórpida falleciendo 5 meses después.

Caso 2.

Masculino de 70 años de edad, quien en marzo de 1993, consulta por presentar lesión nódular en la región nódular derecha de 1,3 cms de diámetro. La misma es extirpada en su totalidad y el diagnóstico histológico fue el de queratocantoma (Fig. 6). En mayo de 1995 presenta a 0,5 cms por debajo de la cicatriz de la extirpación anterior, lesión no-

dular de 1 cm de diámetro, dura, cubierta por piel normal (Fig. 7), y en el mes de junio, adyacente al nódulo antes descrito, presenta una placa eritematosa, de aspecto infiltrado de aproximadamente 0,7x1,2 cms. Se extirpan ambas lesiones con cirugía micrográfica de Mohs, y el estudio histológico reportó carcinoma espinocelular bien diferenciado con un área focal de células fusiformes hacia la porción inferior (Figs 8 y 9). Permanece asintomático hasta septiembre de 1996, cuando reaparece el nódulo de aproximadamente 1 cm en el área adyacente a la cirugía anterior, el cual también se reseca, reportando la biopsia carcinoma espinocelular bien diferenciado metastásico (Fig. 10). Debido a la recidiva, se inicia tratamiento con Carboplatin (300 mg/m²) y Epirrubicina (70 mg/m²). Se realizaron ciclos cada tres semanas hasta completar 6 ciclos. El paciente evoluciona en forma satisfactoria, sin presentar nuevas recidivas a 3 años del tratamiento con quimioterapia.

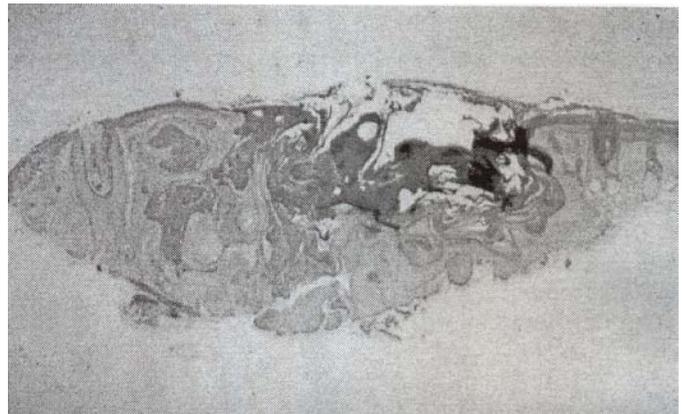


Fig. 6. Caso 2. Corte histológico de piel en donde se aprecia lesión tumoral con crecimiento endofítico, bordeado de epitelio, con abundante queratina en su anterior, dando aspecto 'crateriforme' típico. Diagnóstico: Queratocantoma. H/E. Aumento 2,5x.



Fig. 7. Caso 2. Lesión nódular en región temporal derecha de 1 cm de diámetro, cubierta por piel de aspecto normal.



Fig. 8. Caso 2. Corte histológico de piel en donde se aprecian islotes de células epiteliales ocupando casi toda la dermis. H/E. Aumento 10x.

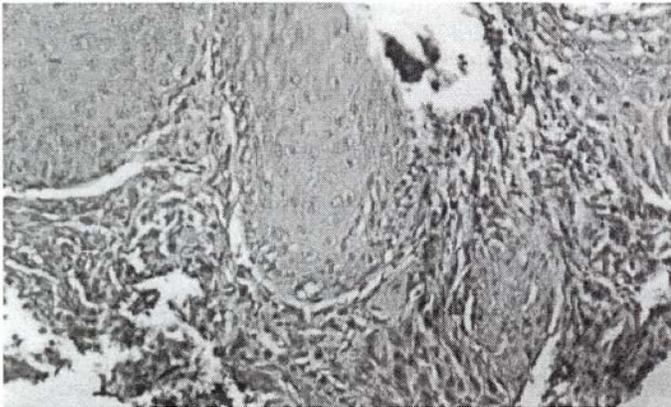


Fig. 9. Caso 2. Mayor aumento, correspondiente a la porción profunda de la lesión anterior, en donde las células epiteliales son más indiferenciadas, núcleos hiper cromáticos, alargados. Aumento 16,5x.

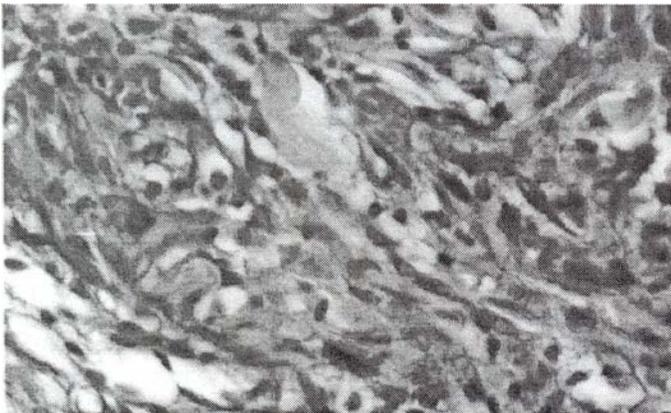


Fig. 10. Caso 2. Mayor aumento de la zona anterior en donde se observan células fusiformes, núcleos hiper cromáticos, con escaso citoplasma. Diagnóstico: Carcinoma espinocelular indiferenciado metastásico. WE. Aumento 40x.

DISCUSIÓN

La descripción de los queratoacantomas fue publicada por primera vez por Sir Jonathan Hutchinson en 1889,⁶ y en su estudio original expresaba que existían "úlceras crateriformes de la cara las cuales crecían rápidamente como los cánceres epiteliales". En sus observaciones microscópicas él siempre llamó la atención sobre las características similares que guardaban con los carcinomas espinocelulares. En los ocho casos que describió no hubo recurrencias después de las excisiones, sin embargo él no hizo mención alguna a regresión espontánea.

A pesar de la descripción original de Hutchinson, la denominación de "queratoacantoma" se la acuñó Freudenthal,^{3,7} en reconocimiento a la acantosis característica que acompañaba a todas estas lesiones. En 1950 Rook y Whimster⁷ fueron los primeros en utilizar el término en su informe de 29 casos.

Los queratoacantomas son considerados como lesiones autolimitadas que usualmente se presentan como pápulas o placas queratóticas en áreas expuestas al sol en personas mayores, con evidente daño actínico, incluyendo elastosis solar, queratosis actínica o lentigo.^{1,5} En general, tienden a crecer en tamaño rápidamente de 2 a 3 meses, y clínicamente pueden involucionar en un año. A pesar de su comportamiento autolimitado, hay informes de casos en donde han ocurrido metástasis, por lo que algunos autores los han denominado "queratoacantomas metastizantes".⁴ En muchos de estos casos, los cortes histológicos de las lesiones primarias han sido revisadas y retrospectivamente interpretadas como carcinomas espinocelulares.^{1,5}

Hodak y colaboradores⁸ en 1993 postularon cuatro hipótesis para explicar este fenómeno:

- 1) La lesión primaria fue mal interpretada y diagnosticada como queratoacantoma, pero inicialmente era un carcinoma espinocelular bien diferenciado.
- 2) en el mismo sitio o junto a un queratoacantoma puede ocurrir un carcinoma. Esta hipótesis, según muchos investigadores, tendría algo de "fantasioso" en su concepción, ya que las metástasis son similares a la lesión primaria, y ambas tienen características de queratoacantomas.
- 3) La lesión primaria fue un verdadero queratoacantoma que subsecuentemente se transformó en un carcinoma espinocelular. En contra de este concepto, está el hecho de que en la revisión de las metástasis se observaron características similares a la lesión primaria, lo cual no implica necesariamente "transformación".
- 4) Los queratoacantoma son realmente carcinomas espinocelulares.

Desde el punto de vista histológico, los queratoacantomas presentan en su mayoría, características similares a los carcinomas espinocelulares bien diferenciados, incluyendo la

atipia celular y nuclear, figuras micóticas atípicas, células disqueratóticas, perlas córneas e inclusive se han descrito casos con "invasión perineural e intravascular".^{3,8}

En los carcinomas espinocelulares hay variantes bien establecidas entre las cuales se reconocen los sólidos, verrugosos, fusocelulares, y pseudoglandular o acantoitico.^{2,3,4} Sobre la base de esto hay otros autores^{2,4,5} que reconocen carcinomas espinocelulares "con características de queratoacantoma", separándolos de estos últimos por las áreas de invasión en las porciones más profundas de la dermis reticular y por las zonas de atipia citológica. Sin embargo, si estos hallazgos fuesen tomados como un criterio estricto, las características histológicas de los queratoacantomas antes enunciadas no serían válidas, y la mayoría tendrían que ser considerados como carcinomas espinocelulares bien diferenciados desde el inicio.^{1,8}

Esta controversia ha llevado en la mayoría de los investigadores a tratar de distinguir claramente estas dos entidades, utilizando métodos de inmunohistoquímica, como por ejemplo, la expresión de involucrina⁹ en donde se ha observado que los queratoacantomas demuestran una tinción difusa y homogénea, más intensa en las células basales, mientras que los carcinomas espinocelulares muestran una tinción más intensa y marcadamente irregular de célula a célula.

También se ha utilizado la lectina de maní (LM),¹⁰ la cual forma parte del grupo de glicoproteínas que está presente en la superficie de las membranas celulares, observándose que los queratoacantomas presentan positividad difusa y uniforme en la membrana celular, similar a la observada a los queratinocitos de la piel normal, mientras que el 80% de los carcinomas son negativos para esta glicoproteína, sin embargo estos autores sugieren que la negatividad presentada por los carcinomas no es debida a la falta de receptores por los residuos ácido-siálico terminales.¹⁰

Cain y Nieman¹¹ utilizaron el antígeno de proliferación celular (PCNA) y la proteína P-53, y no observaron diferencias estadísticamente significativas en el patrón de inmunotinción entre los queratoacantomas y los carcinomas espinocelulares, encontrando considerables sobreposiciones, postulando entonces la hipótesis de que los queratoacantomas son lesiones que están dentro del espectro biológico de progresión tumoral.

Borkowski *et al*¹² de forma similar estudiaron la expresión de p53 y sugirieron que los queratoacantomas son una variante indolente de carcinomas espinocelulares debido no solamente a su morfología similar, sino también a la acumulación de la proteína p53, lo cual sugiere la indudable progresión hacia la malignidad, pero sin embargo, la regresión invariable observada en algunos queratoacantomas, sugiere un mecanismo de arresto celular en algún punto de la carcinogénesis. Algunos investigadores¹³ sugieren que este fenómeno es debido a la inmunidad celular o a la activación del oncogen *H-ras*. También se ha involucrado el me-

canismo de apoptosis o muerte celular programada en los queratoacantomas mediante el estudio del antígeno bel-2,¹⁴ el cual es un protooncogen que protege a las células de la apoptosis. Este antígeno estaría presente de forma difusa en los carcinomas espinocelulares, y sólo se observa inmunomarcaje en los queratoacantomas en la porción correspondiente a las células basales.

Adicionalmente, también se han utilizado otras técnicas como microscopia electrónica, en donde se han observado presencia de partículas intranucleares que se han asociado a la posible degeneración maligna dentro de los queratoacantomas.¹⁵ Igualmente se ha asociado la presencia de fibras elásticas intralesionales como posible indicador de malignidad,¹⁶ así mismo la expresión de eta-2 microglobulina y del HLA-DR,¹⁷ ya que algunos queratoacantomas demuestran pérdida de la expresión de los antígenos clase II. También se han utilizado análisis morfológicos mediante citometría de flujo, estudio de la ploidia del ADN,^{18,19} ex-presión del factor de crecimiento alfa²⁰ y el antígeno carcinoembrionario.¹⁷ Sin embargo en ninguno de estos estudios se establece una clara diferencia entre los queratoacantomas y los carcinomas espinocelulares.

Hay autores^{3,5} que consideran, basándose en la revisión de estas investigaciones, y en su experiencia personal, que los queratoacantomas no son lesiones benignas, ni tampoco son lesiones "seudomalignas" o "pre-neoplásicas", sino desde el principio son carcinomas espinocelulares. En contrapartida a esta teoría, Grant-Kels²² en 1993, enfatizó categóricamente que los queratoacantomas no deben ser tomados como carcinomas inicialmente, sino como tumores con un alto potencial maligno. Es por esta razón que en los dos casos presentados recapitulamos esta controversia, ya que en ambos desde el inicio, tanto desde el punto de vista clínico como histológico, el diagnóstico planteado fue el de queratoacantoma, pero la evolución subsecuente demostró que se trataban de carcinomas espinocelulares ya que en poco tiempo recidivaron, desarrollaron metástasis y en el Caso N° 2 la metástasis se presentó como un carcinoma espinocelular indiferenciado.

Una de las principales conclusiones que se pueden tomar de estas observaciones, es la considerable sobreposición entre estas dos neoplasias, y el concepto unánime que los queratoacantomas probablemente representan un subgrupo histológico de los *carcinomas espinocelulares muy bien diferenciados* que pueden o no progresar francamente a un estadio invasivo ya que estarían dentro del espectro de progresión tumoral, lo cual es un hecho que debería ser tomado en cuenta para el seguimiento del paciente, ya que un número no determinado de éstos podría tener una evolución desfavorable. Hasta la actualidad no hay ninguna técnica contributiva o satisfactoria que pueda diferenciar entre estas dos lesiones.

Lo más importante que se puede tomar de esta controversia es que cuando se sospeche clínicamente el diagnóstico de

un queratoacantoma versus un carcinoma espinocelular, es recomendable una excisión completa para obtener un espécimen de biopsia adecuado y si en el examen histológico no se logran diferenciar, muchos patólogos recomiendan colocar un comentario o nota acerca del comporta-miento biológico de los mismos explicando las limitaciones para uno u otro diagnóstico, sugiriendo ampliación de los márgenes y seguimiento estricto del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rook A, Champion RH. Keratoacanthoma in conference on biology of cutaneous cancer. National Cancer Institute Monograph. 1963; 10: 257-73.
2. Reed RJ. Actinic keratoacantoma. Arch Dermatol 1972; 106: 858-64.
3. Connors RC, Ackerman AB. Histologic pseudomalignancies of the skin. Arch Dermatol 1976; 112: 1767-80.
4. Schnur PL, Bozzo P. Metastasizing keratoacanthoma? Plast Reconstr Surg 1978; 62: 258-62.
5. Sullivan JJ, Golditz GA. Keratoacanthoma in a sub-tropical climate. Aust J Dermatol 1979; 20: 34-9.
6. Ilutichinson J. Demonstration at the clinical museum: the crateriform. ulcermicroscopic examination. Arch Surg 1896; 7: 88-9.
7. Rook A, Whimster I. Keratoacanthoma- a thirty year retrospect. Br J Dermatol 1979; 100: 41-7.
8. Ilodak E, Jones RE, Ackerman B. Solitary Keratoacanthoma is a squamous-cell carcinoma: three examples with metastases. Am J Dermatopathol 1993; 15: 332-42.
9. Smoller BR, kwan TH, Said JW, Banks-Schlegel S. Keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin-immunohistochemical location of involucrin d keratin protein. J Am Acad Dermatol 1986; 14 2 Ptl, 226-34.
10. Kannon G, Park HK Utility of peanut agglutinin (PNA) in the diagnosis of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. Am J Dermatopat:hol1990; 12: 31-36.
11. Cain CT, Niemann 'l'I, Argenyi ZB. Keratoacanthoma versus squamous cell carcinoma. An immunohistochemical reappraisal of p53 protein and proliferating cell nuclear antigen expression in keratoacanthoma-like tumors. Am J Dermatopathol 1995; 17: 324-31.
12. Borkowski A, Bennet W, Jones R, Borkowski P, Curtis H, Ferreira L, Kao G, Trump B. Quantitave image analysis of p53 protein accumulation in keratoacanthoma. Am J Dermatopathol 1995;17: 335-38.
13. Corominas M, Kamino H, Leon J, Pellicer A. Oncogen activation in human benign. tumors of the skin (keratoacanthomas): is HRAS involved in differentiation as well as proliferation? Proct Nat! Acad Sci USA, 1989; 86: 6372-6.
14. Sleater JP, Beers BB, Stephens CA, Hendricks JB. J Cutan Pathol 1994; 21: 514-9.
15. Fisher ER, McCoy MM, Wechsler HL. Analysis of histopathological and electron microscopic determinants of keratoacanthoma and squamous cell carcinoma Cancer 1972; 29: 1387-97.
16. Ellis GL. Differentiating keratoacanthoma from squamous cell carcinoma of the lower lip- an analysis of intraepithelial elastic fibers and intracytoplasmatic glycogen. Oral Sur Oral Med Oral Pathol 1983; 56: 527-32.
17. Schwartz RA. Keratoacanthoma review. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 1-19.
18. Ilerzberg AJ, Kerns BJ, Pollack SV. DNA imagen cytometry of keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. J Invest Dermatol 1991; 97: 495-500.
19. Randall NM Geisingir KR, Kute TE. DNA content and proliferative index in cutaneous squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. Am J Clin Pathol 1990; 93: 259-62.
20. Ho T, Horn T, Finzi E. Transforming growth factor alpha expression helps to distinguish keratoacanthoma from squamous cell carcinoma. Arch Dermatol 1991; 127: 1167-71.
21. Betloch M, Castells Rodellas A. Immunohistochen-fical study of the distribution of carcioembryonic antigen and keratin in tumors of epidermal origen. 11: keratoacanthoma and premalinangt lesions. Med Cutan Ibero Lat. Am 1989; 17: 127-32.
22. Grant-Kels JM. Response editorial. Am J Dermatopathol 1993; 15: 343-45.