

CARCINOMA ESPINOCELULAR ESTUDIO RETROSPECTIVO DESDE 1988 -1992 DEL SERVICIO DE, DERMATOLOGIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

Dra. Paola Pasquali*
Dra. Omaira Castellanos de Camejo**

Pasquali P., Castellanos de C. O., **Carcinoma** espinocelular. **Estudio retrospectivo desde 1988 - 1992 del servicio de dermatología del Hospital Universitario de Caracas.** Derm. Venez. 1993; 31: 149-154

RESUMEN

Se revisaron los Archivos del Servicio de Histopatología del Hospital Universitario de Caracas para determinar la incidencia de Carcinomas Espinocelulares (CEC) desde 1988 hasta 1992 (cinco

años). Se evaluaron diversos parámetros que permitieran establecer semejanzas y diferencias con las publicaciones ya existentes sobre el tema en cuestión.

ABSTRACT

We determined the incidence of Squamous Cell Carcinomas (SCC) at the Hospital Universitario de Caracas in the past 5 years. We wanted to establish our own parameters so that they could be eventually compared with publications on SCC already available.

INTRODUCCION

El Carcinoma Espinocelular (CEC) es la principal neoplasia de las células queratinizantes de la epidermis. Representa el segundo tumor más frecuente en piel, después del carcinoma basocelular. Desde las descripciones de Pott en 1775 hasta aproximadamente los años 20' los cánceres de piel no-melanomas se consideraban todos una sola entidad: con diversas formas clínicas². Son las

descripciones de Broder, Aird, Queyrat, Bowen y Jadassohn que definen mejor al CEC³.

Mucho se ha escrito en la literatura anglosajona sobre el comportamiento biológico de este carcinoma⁴. Se ha descrito, a grandes rasgos, como una neoplasia que ocurre en hombres blancos, alrededor de la sexta década de la vida y en áreas expuestas al sol.

El presente estudio tiene como

objetivo evaluar diversos parámetros que nos permitan conocer sobre esta neoplasia en nuestro medio y así poder establecer eventuales semejanzas y diferencias con los conocimientos ya aportados en otras publicaciones.

REVISION DE LA LITERATURA

En cuanto a la etiología del CEC, se cree que es multifactorial⁵. Se habla de factores intrínsecos y de factores extrínsecos.

Entre los factores intrínsecos los más importantes están:

* La edad: el CEC es un tumor de gente de edad avanzada. En un estudio de Montreal la edad promedio en hom-

* Residente Post-grado de Dermatología, Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas.

** Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas U.C.V.

bres fue de 68.1 y en mujeres de 72.7. En el reporte original de Broder la edad promedio fue 59.346. En una serie reportan que solo un 2.6% están entre 3039 años.

* El sexo: Broder en su descripción original, habla de una relación hombre : mujer de 4:1. En las series anglosajonas más recientes siguen predominando los casos en el sexo masculino (aproximadamente 2:1).

* El color: Se dice que es un tumor de gente blanca. Existen reportes donde presentan algunos casos en pacientes negros.

* La condición inmune del paciente: Los pacientes transplantados renales, con trastornos linfoproliferativos, con epidermodisplasia verruciforme, psoriáticos tratados con PUVA¹¹, pacientes con xeroderma pigmentoso, lupus eritematoso discoideo crónico, tiene mayor incidencia de CEC.

Entre los factores extrínsecos el más importante es la radiación ultravioleta. El daño actínico causado por las exposiciones crónicas al sol es la principal causa de CEC¹⁰. La mayoría de las lesiones en casi todas las series revisadas reportan una mayor incidencia de CEC en áreas de exposición solar en personas de piel blanca. En personas de piel oscura la tendencia a presentar CEC en áreas de exposición solar es la misma pero menos marcada.

La luz solar tiene la capacidad de alterar la capacidad de las células de Langerhans de presentar antígenos, deprimiéndose así el sistema inmune de vigilancia. Las células de Langerhans son células dendríticas inmunocompetentes que residen en la epidermis y en menor número en la dermis. Tienen la importante función de iniciar la respuesta inmune a nivel de la piel. Además con la radiación ultravioleta aumentan los linfocitos T supresores, lo que no permite el rechazo del tumor.

A nivel celular la radiación ultravioleta induce una serie de cam-

bios químicos, metabólicos y estructurales en donde se alteran membranas, enzimas, ADN, ARN y otras biomoléculas. A medida que el ADN se altera, las enzimas reparadoras inician una serie de complicadas reparaciones a nivel del núcleo. La síntesis de macromoléculas de ADN, ARN y proteínas es temporalmente interrumpido y se liberan mediadores, reactantes químicos y fotoproductos al exterior de la célula. Con suficiente cantidad de radiación la función celular puede verse alterada. La célula puede recuperarse, mutar o morir. La muerte aislada de algunos queratinocitos diferenciados puede no ser problemático pero la mutación de células basales o espinosas puede conllevar a la transformación maligna.

Otros factores extrínsecos importantes son: la presencia de lesiones premalignas (ej: queratosis actínicas), cicatrices (responsables del 2% de los CEC), áreas con radiodermatitis,; úlceras crónicas en miembros inferiores, hidradenitis supurativa, acné conglobata, fístulas, cicatrices por quemaduras que pudieran ser iniciadoras o co-carcinógenas en la formación del tumor (probablemente debido a alteración inmunológica causada por el daño a los vasos linfáticos); papulosis bowenoide cuya progresión hacia CEC es considerada rara en la literatura extranjera si bien en la local parece sugerir una incidencia más elevada^{12,13}. Otros factores son la asociación del VPH relacionado con carcinogénesis.

En cuanto a la localización anatómica las áreas más frecuentes son las áreas de exposición solar. Las series anglosajonas reportan aproximadamente un 2% de CEC en áreas genitales. Se ha propuesto incluso que existe predilección por ciertas variantes histológicas a localizarse en ciertas áreas anatómicas.

La incidencia de metástasis parece ser multifactorial¹⁸. Entre los posibles factores asociados está la invasión perineural, la histología del tumor original y la localización anató-

mica. En una serie reportan 14% de las metástasis de pacientes con invasión perineural¹⁵. La serie de Ballantyne de 1963 reportó una supervivencia menor del 30% en CEC con invasión perineural¹⁶. En la serie de Cottell⁶ se reporta una incidencia de 4.9% de metástasis con invasión perineural. En cuanto a la histología, aquellos CEC con menor grado de diferenciación tienden a presentar una mayor incidencia de metástasis. En cuanto a la localización anatómica, hay series que reportan que no hay área anatómica que se asocie a mayor índice de metástasis. Otras reportan un 3% para CEC primarios, 11% para CEC mucocutáneos, 10-40% de áreas con procesos degenerativos o inflamatorios. Otra serie: reporta 31% de osteomielitis crónica y 30% de LEDC. Los CEC de los genitales tienen aún mayores incidencias de metástasis¹⁹.

Los CEC pueden presentar recurrencias locales posterior al tratamiento y tienen la predisposición a dar metástasis. La extensión del tumor más allá de los márgenes del tumor puede deberse a expansión directa (por el alto grado de malignidad e infiltración), afectación perineural^{15,16} (particularmente descrita en tumores de cabeza y cuello) y por metástasis nodal (la principal) o hematogena¹⁷.

HISTOLOGIA/ HISTOPATOLOGIA

Las células de la capa escamosa se caracterizan por el aspecto espinoso de su borde externo. Este es el resultado de la presencia de desmosomas que unen a las células adyacentes aunado al efecto de contracción causado por la fijación que sufre el resto de la membrana celular entre desmosomas. Así pues, las células están separadas por espacios atravesados por puentes intercelulares. Los espacios intercelulares tiñen levemente con PAS, con Azul Alciano y con hierro coloidal, lo que sugiere la presencia de mucopolisacáridos neutros y ácidos, principalmente ácido hialurónico.

El estrato espinoso consta de aproximadamente 5 - 10 capas. Las capas espinosas más bajas están constituidas por células más ovaladas y núcleo redondeado, las capas más superiores tienen mayor tamaño y son más aplanadas, con su eje longitudinal paralelo a la superficie de la piel.

Las células de la capa espinosa o escamosa contienen haces de filamentos de queratina que se asocian periféricamente a los desmosomas y se organizan alrededor del núcleo.

El queratinocito a este nivel consta de todo el complemento de organelos y está en la capacidad de funcionar como fagocito.

El inicio del proceso cancerígeno a nivel de estos queratinocitos está representado por un aumento en el número de células. Se observan entonces masas irregulares de queratinocitos espinosos que crecen en dirección de la dermis. Estas masas tumorales estarán compuestas por un número variable de células normales escamosas y de células escamosas atípicas o anaplásicas.

Existen criterios citológicos de la malignidad y estos son²⁰:

- * Aumento de la relación núcleo/citoplasma
- * Irregularidad en la membrana nuclear
- * Irregularidad en la cromatina
- * Irregularidad en los nucléolos
- * Moldeamiento nuclear

Existen 4 criterios de malignidad y estos son²¹:

- * Aspecto atípico de los núcleos (PLEOMORFISMO: forma y tamaño)

(ANAPLASIA: hiperplasia hiper cromasia)

- * Desorden arquitectónico en el arreglo de los núcleos con pérdida de POLARIDAD
- * Crecimiento rápido con mitosis presentes; a veces, con mitosis ATÍPICAS. A mayor número, más maligno es el tumor.

- * Potencial de dar METASTASIS. Para producir metástasis las células deben poseer un grado de autonomía que le permita inducir en el tejido receptor la formación de estroma.

La pérdida de los mecanismos celulares reguladores del crecimiento resulta en la creación de una capa con autonomía celular. En vista de que normalmente el queratinocito produce queratina, la conservación de esta capacidad habla a favor de benignidad ya que demuestra la conservación de una capacidad productora programada en esta célula. La queratinización se encontrará en estas células aumentada y desordenada, proporcional a su propia tasa de crecimiento anárquico. Es así como se producen las perlas córneas las cuales son unas estructuras características compuestas de capas concéntricas de células escamosas que muestran queratinización que aumenta gradualmente hacia el centro. El centro muestra queratinización usualmente completa.

Otro elemento que apunta hacia una mayor diferenciación, y por consiguiente hacia una menor malignidad, es la conservación de los puentes intercelulares.

Hablar de un sistema de gradación de CEC es hablar del sistema de gradación ideado por Albert Compton Broders quien en 1921 presenta un sistema clasificatorio para CEC⁶.

Este sistema reconoce 4 grados de severidad de acuerdo con el porcentaje de células diferenciadas:

- * Grado 1: más de un 75% de células diferenciadas
- * Grado 2: más del 50%
- * Grado 3: más del 25%
- * Grado 4: menos del 25%

Frierson y Cooper (1986) describieron 3 patrones arquitectónicos de invasión²²:

- * Patrón 1: Tumor con bordes externos con "tacos" redondos.
- * Patrón 2: Islotes externos discretos y cestas de células tumorales
- * Patrón 3: Las células del borde inferior presentan una disposición irregular en cordones cortos o dispersas individualmente.

Otro indicador de suma importancia para las metástasis es la presencia de invasión perineural. Se dice que está presente en un 41 de los carcinomas que muestran metástasis.

Con los elementos mencionados anteriormente que incluyen: grado de queratinización, grado de atipicidad celular, profundidad de penetración, patrón arquitectónico, invasión perineural se obtiene el siguiente sistema clasificatorio al que denominaremos BRODERS MODIFICADO:

- * Grado 1: Las masas tumorales no han penetrado por debajo del nivel de las glándulas sudoríparas.

Existen todavía áreas intactas de capa basa) en la periferia. En otras, la basal está desordenada e incluso desaparece.

La mayoría de las células muestran PUENTES INTERCELULARES.

Gran número de PERLAS CORNEAS presentes. Queratinización individual presente.

Marcado grado de reacción inflamatorio en la dermis. (Probablemente esto represente una reacción inmune que se desencadena para intentar destruir las células malignas; en efecto, este fenómeno casi no se observa en tumores de mayor malignidad)

- * Grado 2: Las masas tumorales están menos demarcadas del

estroma circundante.

Un número importante de células atípicas presentes. Menos PERLAS CORNEAS. Menos queratinización individual.

- Grado 3: No PERLAS CORNEAS. Queratinización ausente en muchas áreas. Esta ocurre en pequeños grupos celulares y se evidencian células con citoplasma levemente eosinofílico y con pocos puentes intercelulares.
- Grado 4: Queratinización ausente.

Casitodas las células tumorales son atípicas. No hay PUENTES INTERCELULARES.

Frecuentemente se ven células gigantes pleomórficas y células monstruosas.

OTRAS VARIANTES HISTOLOGICAS

- CEC PSEUDOGLANDULAR: ADENOIDEO, ACANTOLITICO: Debido a la disqueratosis y eventual acantolisis, los CEC a veces muestran formaciones alveolares o tubulares. El tumor muestra grandes espacios alveolares dentro de los cuales protruyen proyecciones papilares. Los espacios alveolares contienen muchas células acantolíticas descamadas de las cuales tienen aspecto disqueratático.
- CEC VERRUGOSO: Considerado un CEC de baja malignidad. Es de crecimiento lento, exofítico y verrugoso cuyas porciones superficiales recuerdan histológicamente a una verruga vulgar. El tumor invade con amplias bandas que usualmente contienen quistes de queratina en su centro. Se dice que invade con efecto "bulldozer" (de arrastre).
- CEC PRODUCTOR DE MUCINA: Variante rara. Dentro del tumor se encuentran numerosas células productoras de mucina que se evi-

dencian con la tinción de PAS y Alcian Blue.

OTROS PARAMETROS DE IMPORTANCIA

- PROFUNDIDAD O GROSOR: De la lesión: Hay trabajos que utilizan la escala de Clark para medir la profundidad de penetración de los CEC⁸ y reportan que los tumores Clark IV o V presentan recurrencias locales o metástasis a ganglios regionales mientras que no se observan recurrencias en los niveles I, II y III.
- DIAMETRO: Original de la lesión: el cual es proporcional a la posibilidad o potencial de dar metástasis.

MATERIALES Y METODOS

Se revisaron los Archivos del Laboratorio de Histopatología desde los años 1988 hasta el 1992 para determinar el número de pacientes con diagnóstico de Carcinoma Espinocelular durante esos cinco años. Se revisaron las historias clínicas disponibles, se reclasificaron desde el punto de vista histopatológico las láminas con los cortes histológicos y se utilizó la escala de Broder modificada para así uniformizar la clasificación.

RESULTADOS

Se diagnosticaron 121 Carcinomas Espinocelulares entre los años de 1988 - 1992. De estos, 79 (65.3%) eran hombres y 42 (34.7%) mujeres.

La edad promedio fue de 62,6 años. 22 pacientes (18%) eran menores de 50 años. El promedio de edad entre los hombres era de 61,7 años y entre las mujeres de 64,5 años. Si se excluían los pacientes menores de 50 años, el promedio de edad era de 68,5 años (cifra ésta más cercana a los valores de la literatura anglosajona). La distribución según grado histológico se evidencia en la Tabla 1.

En cuanto a la pigmentación, 69 (63%) de estos pacientes eran blancos; 41 (37%) morenos y en 11 (%) no se pudo obtener el dato de la historia.

Histológicamente, 24 casos (20%) fueron Grado 1, 27 (22.3%) fueron Grado II, 43 (35.5%) fueron Grado III y 25 (20.7%) fueron Grado IV.

La localización anatómica y su relación con el grado histológico se evidencian en la Tabla N° 2.

GRADO HISTOLOGICO	N°PTS	EDAD PROMEDIO	SEXO FEM	SEXO MAS
I	24	65,64	8	16
II	27	59,15	10	17
III	43	64,95	15	28
IV	25	59,95	9	16

TABLA 2

RELACION ENTRE LOCALIZACION Y GRADO HISTOLOGICO

LOCALIZACION ANATOMICA	N° PTS	GRADO HISTOLOGICO					PG
		1	II	III	IV	ND	
CARA	46(38%)	6	9	19	12		
PENE	19(16%)	2	5	10	2		
MS	14(12%)	7	1	3	2		1
MI	9(8%)	4	3	0	2		
LABIO	7(6%)	0	3	3	1		
TORAX	7(6%)	2	1	4	0		
CC	6(5%)	2	2	0	1	1	
MUCOSA ORAL	6(5%)	1	1	1	3		
VULVA	4(3%)	1	0	3	0		
GANGLIOS	2(2%)	0	0	0	2		
ND	1 (0,8%)	0	0	0	0		1

*ND: No disponible

DISCUSION

En su reporte original, Broder presenta 256 casos de CEC en 10 años, que representaron un 12.8% de los carcinomas en piel. Sus pacientes fueron todos blancos, la relación hombre: mujer fue de 4:1; la edad promedio fue de 59 años; el 78% de las lesiones fueron en áreas de exposición solar. No reportó casos en genitales. Su distribución por grado histológico fue:

Grado 1: 8.20%
 Grado II: 69.53%
 Grado III: 17.18%
 Grado IV: 5.07%

En nuestro Servicio se diagnosticaron 112 casos en 5 años, los CEC fueron aproximadamente un 20% de las cánceres de piel diagnosticados.

Con respecto a la coloración de la piel se establece la primera gran diferencia con las cifras publicadas en la literatura anglosajona. El 63% de nuestros pacientes eran blancos y 37% morenos. Deberemos pues redefinir las patologías basados en nuestros propios estudios ya que estamos viendo en pacientes de piel no-blanca en

fermedades que se pensaban eran del dominio de las pieles blancas. Un 67% de las lesiones aparecieron, sin embargo, en áreas de exposición solar.

La edad promedio fue de 62.6 años y sin embargo un 18% de nuestros pacientes eran menores de 50

años, estableciéndose así una segunda gran diferencia. Presentamos una elevadísima incidencia en pacientes jóvenes y en genitales (Tabla N°3). En los pacientes jóvenes la localización tendía a ser en genitales. La posible explicación es probablemente la mayor incidencia de patologías venéreas y/o cambios carcinogénicos causados por entidades virales (VPH).

La distribución de los CEC según grado histológico fue:

Grado 1: 20.1%
 Grado II: 22.7%
 Grado III: 36.0%
 Grado IV: 21.0%

Desafortunadamente, apesarde tratar un número elevado de pacientes no se pueden realizar conclusiones sobre el comportamiento biológico ya que la gran mayoría de los pacientes, una vez que han recibido tratamiento, no regresan a sus consultas controles. Inclusive, algunos pacientes fueron diagnosticados (por clínica y biopsia) y nunca volvieron para recibir tratamiento.

Es importante concluir que para determinar el comportamiento biológico de un CEC deben conocerse mu-

TABLA 3

CEC EN PACIENTES JOVENES

PACIENTES MENORES DE 50 AÑOS DE EDAD: 23 (18%)

16 HOMBRES/7 MUJERES

EDAD: RANGO 18-50 AÑOS

9 BLANCOS 113 MORENOS / 1 ND

LOCALIZACION ANATOMICA	N°PT	GRADO HISTOLOGICO			
		1	II	III	IV
		N°PTS			
PENE	(7)	0	2	4	1
CARA	(5)	1	1	2	1
VULVA	(3)	0	1	2	0
LABIO	(3)	0	1	1	1
MUCOSA ORAL	(2)	0	1	0	1
MS	(2)	1	0	1	0
TORAX	(1)	1	0	0	0
N ² TOTAL		3	6	10	4

chos parámetros (localización anatómica, grado histológico, patologías de base, lesiones pre-existentes en áreas donde apareció el CEC, etc).

Mientras mejor conozcamos la biología de este carcinoma, mejor podremos determinar su comportamiento, su capacidad de dar metástasis y escoger el tratamiento más adecuado que beneficie más al paciente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lyons AS, Petrucelli RJ. Medicine: an illustrated History. HN Abrams, INC Publishers, New York 1978
- 2.- Graucher E. Nouveau Trité de Médecine et de therapeutique. Maladies de la peau. Editores Brouardel, Gilbert, Thoinot. Librairie JB Bailliére et fils. 1917
- 3.- Holbrook KA, Wolff K. Estructura y desarrollo de la piel en Dermatología e,t Medicina General. Fitzpatrick TB. Ed. Panamericana. 1987
- 4.- Dzubow L, Grossman D. Squamous cell carcinoma and varrucous carcinoma in Friedman RJ, Ringel DS, Kopf AW, Harris MN, Baker D. Cancer of the skin. 1991. WB Saunders Company.
- 5.- Kwa RE, Campana K, Moy R. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1992, 26: 1-26.
- 6.- Broders AC: Squamous cell epithelioma of the skin. Ann surg. 1921. 73: 141
- 7.- Yagi H, Danno K, Maruguchi Y, et al. Significance of SCC-related antigens in cutaneous SCC. Arch Dermatol 1987, 123: 902-906.
- 8.- Ro YS, Cooper PN, Lee JA et al. P53 protein expresion in bening and malignant skin tumors. Br. J. Dermatol 1993, 128, 237-241.
- 9.- Dlugosz AA, Strickland GR, Pettit GR, et al. The role of protein Kinase C in epidermal defferentiation and neoplasia. In The environmental threat to the skin. Ed. by Marks R, Plewing G. Martin Dunitz. 1992.
- 10.- Marks R, Ronnie G, Selwood T. The relationship of basal cell carcinomas and squamouscell carcinomasto solar keratoses. Arch Dermatol 1988, 124: 1039-42.
- 11.- Bos JD, Meinardi MMHM. Two distint squamous cell carcinomas in a psoriasis patient receiving lowdose cyclosporine maintenance treatment. J Am Dermatol 1989, 21: 1305 - 1306.
- 12.- Obalek S, Jablonska S, Beaudenon S. Walezak L, Orth G. Bowenoid papulosis of the mate and female genitalia: Risk of cervical neoplasia. J Am Acad Dermatol. 1986. 14: 433 - 444.
- 13.- Sardi JR, Arévalo C, Reyes FO. Tres casos de carcinoma espinocelular originados en lesiones de papulosis bowenoide. Dermatología Venezolana 1989, 27 (1-2): 19 - 20.
- 14.- Epstein WL, Bystryrn JC, Edelson R, Elías PM, Lowy DR, Yuspa S. Nonmelanoma skin cancer, melanomas, warts and viral oncogenesis. J Am Acad Dermatol 1984, 11 (5 - 2): 960 - 970.
- 15.- Geopfert H, Dichtel WJ, Medina JE, et al. Perineural invasión in aquamous cell carcinoma of the head and neck. Am J Surg. 1984. 148: 542.
- 16.- Cottel WI. Perineural invasion by squamous - cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 8 (7): 589 - 600.
- 17.- Moller R, Reymann F, Hou-Jensen K: Metastases in dermatological patients with squamous cell carcinoma. Arch Dermatol. 1979. 115: 703.
- 18.- Immerman SC, Scanlon EF, Christ M, Knox Kh: Recurrent squamous cell carcinoma of the skin. Cancer. 1983. 51: 1527.
- 19.- Milella0, SeivaneD, SardiJR. Cancer de pene. Revisión de la casuística del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas durante quince años (1975 - 1990). Dermatología Venezolana 1991, 29 (2): 43-48.
- 20.- Barr RJ Cutaneous cytology. J Am Dermatol 1984, 10: 163 - 180
- 21.- Lever WF, Schaumburg - Lever G. Histopathology of the skin. JB Lippincott Co. 7th Edition 1990.

ROSACEA EN LA LITERATURA

Shakespeare (1564 -1616) en KingHenry V (acto tercero, escena sexta), refiriéndose a uno de sus personajes:

... if your majesty know the man; his face is all bubukles and whelles, and knobs, and flames of fire; and his lips plows at his nose, and it is like a coal of fire, sometimes plue, and sometimes red;...