

# Carcinoma de células basales. Aproximación de esta común lesión dermatológica a la atención primaria y revisión de la literatura

Torres Gómez FJ<sup>1</sup>, García Morales I<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Anatomía Patológica. Hospital de Alta Resolución. Utrera (Sevilla)

<sup>2</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Virgen del Camino. Sanlúcar de Barrameda (Cádiz)

El carcinoma de células basales es una neoplasia dermatológica sumamente frecuente, común en la práctica diaria de dermatólogos y patólogos. La incorporación de la cirugía ambulatoria a la atención primaria ha condicionado que el médico general se enfrente a esta lesión, tarea para la que es necesario no sólo conocer su naturaleza sino su comportamiento, que guiará la terapéutica y el seguimiento.

Su incidencia se estima en torno a 600.000-900.000 casos al año en Estados Unidos, lo que la convierte en la neoplasia cutánea más frecuente (en torno al 75%)<sup>1</sup>. Esta incidencia es más acusada en áreas con alto número de horas de sol, pues el daño actínico es el principal factor etiológico; es más común en el campo que en la ciudad y en el sur que en el norte. La incidencia muestra también variabilidad según el sexo y la raza, pues es más frecuente en varones que en mujeres y en caucásicos con respecto a la raza negra. La firme asociación etiológica con la exposición solar también condiciona la edad de aparición, que es más temprana en climas soleados que en zonas con pocas horas de sol, en las que prácticamente se trata de una neoplasia limitada a edades avanzadas. Si bien es una neoplasia con predominio en localizaciones "expuestas", son numerosas las referencias a localizaciones "cubiertas" y poco comunes<sup>2</sup>.

El carcinoma de células basales ha sido designado con una terminología heterogénea, aunque ésta nos parece la más correcta, pues hace referencia al comportamiento lesional (se trata de un auténtico carcinoma debido a su potencial agresividad local, aun cuando su capacidad metastásica es

escasa pero no nula<sup>3</sup>) y a sus características histológicas (el componente celular proliferante remeda a las células del estrato basal epidérmico). Aún se siguen observando en la práctica diaria denominaciones como basalioma o epitelioma, términos más clínicos que histológicos y, a nuestro juicio, menos acertados.

El médico de atención primaria se enfrenta a pacientes con lesiones muy heterogéneas desde el punto de vista clínico, lo que dificulta la correcta identificación de las mismas en distintas circunstancias, si bien existe una serie de patrones clínicos o fenotipos que permiten realizar un correcto diagnóstico preoperatorio en la mayoría de las ocasiones.

Estas lesiones deberían ser remitidas al dermatólogo en consonancia con las implicaciones terapéuticas y de seguimiento que llevan asociadas, aunque, como ha sido referido previamente, no siempre es posible discernir un carcinoma cutáneo de una lesión de menor entidad y por tanto se debe realizar una exéresis simple con cirugía menor.

Todas las lesiones cutáneas procedentes de cirugía deben ser remitidas al laboratorio de Anatomía Patológica con el fin de obtener un diagnóstico histológico. Con este diagnóstico no sólo se tomarán decisiones terapéuticas o de seguimiento posteriores, sino que se realizará un segundo control diagnóstico en el caso de que el juicio clínico no hubiese sido acertado. Existen centros en que algunas lesiones banales no son enviadas para estudio histológico, práctica condicionada por el grado de experiencia de quien realiza la resección; con ello podemos pasar por alto diagnósticos de mayor entidad.

Será el adecuado estudio histológico el que finalmente establezca el diagnóstico definitivo de carcinoma de células basales. Éste se acompaña en muchos casos de una serie de datos que es preciso conocer con el fin de interpretar correctamente los informes anatomopatológicos.

La guía del proceso asistencial integrado de Cáncer de Piel, editada por la Junta de Andalucía, nos puede servir de base y referencia para resaltar los datos más importantes que con respecto al diagnóstico de carcinoma de células basales deben aparecer en el informe anatomopatológico y ser interpretados por el clínico que los recibe. Éstos son los siguientes:

- Patrón histológico.
- Estado de los márgenes de resección.

Respecto al primer punto, la citada guía hace distinción entre patrón superficial, expansivo, infiltrativo, morfeiforme y micronodular, y según el patrón señalado en cada caso hace dos recomendaciones: adoptar una actitud expectante cuando el carcinoma muestre un patrón superficial expansivo, o bien optar por la ampliación de márgenes o alternativas no quirúrgicas equivalentes en caso de que sean referidos los demás patrones. Esta revisión del proceso, que aparentemente puede parecer simplista, refleja bastante bien la verdadera naturaleza del problema, pues en la mayoría de las ocasiones una adecuada exéresis quirúrgica será un tratamiento más que suficiente.

La práctica rutinaria de la cirugía menor pone de manifiesto que la realidad es muy distinta a la teoría y el clínico se ve en multitud de ocasiones frente a lesiones que por sus características clínicas o por su localización añaden un plus de complejidad en el abordaje terapéutico. Además, los informes anatomopatológicos pueden aportar datos o nomenclaturas que exceden de la sucinta información reflejada en las guías y por ello queremos acercar estos conocimientos a quienes a buen seguro harán uso de ellos.

El patólogo tiene la obligación de reflejar en sus informes toda la información que obtenga en el transcurso del estudio histológico de la lesión; esta información será mayor o menor dependiendo del

celo y de la experiencia de quien realiza el estudio, si bien los parámetros “básicos” deberán ser la base del diagnóstico en todos los casos. En cambio, se han descrito muchos más patrones histológicos, que son los que intentaremos hacer más cercanos.

Libros de Patología Quirúrgica, como el de Sternberg<sup>8</sup>, tratan de forma somera el carcinoma de células basales. Lo definen como una lesión epitelial de apariencia lobulada constituida por queratinocitos de pequeño tamaño, delimitados en la periferia por un estrato de queratinocitos de mayor tamaño dispuestos “en empalizada”. En torno a los mismos se suele observar un artefacto de retracción tisular que delimita un estroma denso y fibroblástico que alberga en su seno un variable infiltrado inflamatorio de tipo crónico. Podemos decir que ésta es la definición estándar de carcinoma de células basales, acorde con el patrón nodular clásico. A la hora de destacar los distintos patrones histológicos, los autores hacen referencia a las siguientes variedades:

- Patrón superficial-multicéntrico: pequeños y múltiples nódulos neoplásicos superficiales que dependiendo de la epidermis no suelen superar en exceso la dermis papilar.
- Patrón nodular-pigmentado: generalmente ulcerado, con presencia de pigmento añadido al patrón clásico referido.
- Patrón esclerosante o morfeiforme: patrón infiltrativo con denso y abundante (más del 50%) estroma esclerosado.
- Patrón queratósico: con presencia de rasgos escamosos, principalmente en la superficie.

Como puede apreciarse, se describen las variantes más comunes de esta singular neoplasia. En cambio, si recurrimos a libros más especializados, como son los de Dermatopatología, comprobamos que el número de patrones descritos aumenta sustancialmente. Tomaremos como referencia el libro de texto de McKee<sup>6</sup> en su última edición, en la que se realiza un exhaustivo recorrido por los patrones histológicos del carcinoma de células basales. Así, se señalan cinco patrones principales (parecen existir diferencias genéticas que añaden fuerza a esta clasificación)<sup>6, 7, 8</sup>:

- Patrón nodular-ulcerativo.
- Difuso (esclerosante-morfeiforme).
- Superficial-multicéntrico.
- Pigmentado.
- Fibroepitelioma de Pinkus.

Como vemos, la clasificación respeta en esencia las líneas marcadas en los textos de Patología Quirúrgica, si bien podemos observar una serie de subpatrones que no deberían confundir al clínico que los conozca:

- Patrón nodular-quístico: se trata de una variante histológica del patrón nodular con formación de quistes intralesionales.

- Patrón gigante: se trata de una variante clínica; el gran tamaño lesional suele ser reflejo de crecimiento sin consulta médica y predispone a un crecimiento más agresivo local y, posiblemente, sistémico.

- Patrón adenoide o reticulado: se trata de una variante histológica sin traducción pronóstica.

- Patrón micronodular: variante histológica constituida por pequeños nódulos neoplásicos que pueden infiltrar en profundidad y conllevar un alto índice de recurrencias.

- Patrón queratósico: variante histológica sin significación pronóstica, en la que se observa diferenciación escamosa superficial de la lesión.

- Patrón metatípico: se trata del carcinoma basoescamoso referido en la literatura; la lesión muestra diferenciación escamosa en profundidad y exhibe por lo general un patrón de crecimiento infiltrante, por lo que debería clasificarse dentro de las lesiones con comportamiento agresivo.

- Patrón pleomórfico: si bien el término hace referencia a la anaplasia observada histológicamente, no se ha comprobado un peor pronóstico para este patrón.

Existen variedades que hacen referencia a características celulares sin significación pronóstica, tales como las que a continuación enumeramos:

- Variante de células claras: se trata de una variante histológica en la que las células neoplásicas muestran focal o difusamente un fenotipo de células claras sin que exista una traducción pronóstica de tal hallazgo.

- Variante con células granulares.

- Variante con células en anillo de sello.
- Variante con diferenciación a estructuras aneiales apocrinas, ecrinas, foliculares o sebáceas.
- Variante infundíbulo-quística.
- Variante con diferenciación matricial.
- Variante queiloidea: estroma ricamente colagenizado.

Por último, merece la pena señalar otro fenotipo de comportamiento heterogéneo: la variante metaplásica, cuyo componente maligno influye en el comportamiento de la lesión.

Si realizamos una meticulosa búsqueda de patrones en internet comprobaremos que son muy escasas las referencias a nuevos modelos. Éstos representan en su mayoría mínimas variantes de las previamente expuestas. Los patrones histológicos del carcinoma de células basales han sido sintetizados y comentados en el libro de tumores cutáneos de la Organización Mundial de la Salud editado en 2006<sup>8</sup>.

Queda demostrada la gran variabilidad exhibida por una lesión, por lo demás común, cuyo tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica con adecuados márgenes de resección.

A la hora de determinar la cirugía es importante distinguir entre los carcinomas basocelulares de alto y bajo riesgo. Los tumores considerados de alto riesgo, por tener un alto índice de recidivas, son los que presentan algunas de las siguientes características: localización en regiones periorificiales, cerca de zonas de orígenes embrionarios (periocular, perinatal, peribucal, y pabellón auricular); tumores de más de 2 cm; tumores recidivantes o ulcerados; tumores histológicamente más agresivos tales como el morfeiforme, el infiltrativo y el micronodular; tumores con infiltración perineural con alto riesgo de diseminación tumoral; tumores localizados en zonas de piel previamente radiada; tumores con borde clínico poco nítido; pacientes inmunodeprimidos post-transplantes; tumores localizados en zonas que requieren la conservación del máximo tejido normal para preservar el aspecto estético y funcional.

En todos estos casos la técnica quirúrgica más adecuada es la cirugía micrográfica de Mohs, que

permite el estudio intraoperatorio de los bordes quirúrgicos de la pieza mediante su mapeo histológico; consigue la conservación máxima de tejido sano, en comparación con la cirugía convencional y es una técnica que requiere la estrecha colaboración entre el patólogo y el dermatólogo<sup>10</sup>. En el resto de los casos, las lesiones son consideradas tumores de bajo riesgo y es posible la extirpación simple con márgenes de 3-4 mm.

No obstante, las distintas modalidades clínico-patológicas del carcinoma de células basales, que determinan diferentes formas de presentación, hacen que sean posibles otras opciones terapéuticas alternativas, sobre todo en casos de tumores de pequeño tamaño, de tipo superficial o en pacientes con múltiples patologías que contraindican la cirugía. En un paso previo a determinar el tratamiento a emplear, es aconsejable, aunque la clínica de carcinoma de células basales sea evidente, confirmar el diagnóstico del tumor mediante la realización de biopsia y así, además, poder conocer el tipo histológico, lo que orienta el empleo de una u otra opción terapéutica. Al mismo tiempo, podremos establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades muy similares desde el punto de vista clínico:

- Tipo nodular frente a nevo dérmico, carcinoma de células escamosas, tumores anexiales, dermatofibroma, cicatriz, queratosis seborreica...
- Tipo pigmentado frente a melanoma nodular, léntigo maligno melanoma, tumores anexiales, nevo compuesto, nevo azul...
- Tipo superficial frente a enfermedad de Bowen, enfermedad de Paget, melanoma superficial, placa única de psoriasis o eczema.
- Tipo morfeiforme frente a cicatriz, morfea o tricopitelioma.
- Fibroepitelioma de Pinkus frente a papiloma cutáneo, nevo dérmico papilomatoso o fibroma.

Entre las diferentes opciones terapéuticas alternativas que podemos emplear en el carcinoma basocelular están la criocirugía, la electrocoagulación, el uso de imiquimod tópico, la radioterapia y la terapia fotodinámica.

La criocirugía es una modalidad destructiva en la que se requieren dos ciclos de congelación-

descongelación y alcanzar una temperatura tisular de  $-50^{\circ}\text{C}$ . Hay que destruir un margen adicional de tejido clínicamente normal para estar seguros de eliminar la extensión tumoral subclínica. Se debe emplear sólo en lesiones bien definidas y evitar en lesiones con pigmentación atípica o con pocas tasas de curación. Consideramos, no obstante, el beneficio de obtener previamente una biopsia-punch de la lesión para estar seguros de la confirmación anatomopatológica del tumor y de su tipo histológico. Por otro lado, aunque existen estudios que presentan tasas de curación clínica del 95-99%<sup>11</sup>, hay pocos ensayos que demuestren la eliminación histológica completa y pocos estudios comparativos de esta modalidad terapéutica con respecto al resto de los tratamientos. Lo que sí parece objetivarse es que los resultados estéticos en cabeza y cuello parecen ser mejores con la resección quirúrgica que con la criocirugía<sup>12</sup>.

La electrocoagulación es una técnica de electrocirugía en la que se utiliza la transmisión de electricidad para cortar o destruir tejidos o cauterizar vasos sanguíneos. Se utiliza una corriente alterna de bajo voltaje y alta intensidad que se transmite por contacto directo desde un electrodo biterminal hacia el tejido. Esta técnica debe evitarse en pacientes portadores de marcapasos cardiacos o desfibriladores implantables. Las lesiones sobre las que actuemos deben estar bien delimitadas, localizadas en regiones de poco índice de recidiva (tronco y extremidades) y poseer una histología superficial o nodular, con tamaños inferiores a 2 cm en tronco y 1 cm en el caso de que actuemos en la región facial. Esta técnica se emplea sobre todo en pacientes con múltiples patologías asociadas y un alto riesgo quirúrgico.

El imiquimod en crema al 5% es un inmunomodulador tópico que parece aumentar la función inmunitaria innata y adquirida. Induce la producción de citocinas inflamatorias, factor de necrosis tumoral-alfa e interferón-gamma, lo que aumenta la respuesta inmunitaria mediada por células<sup>13</sup>. Estimula la respuesta inmunitaria innata al aumentar la actividad de los linfocitos citolíticos naturales, los macrófagos y las células de Langerhans, así

como al inducir la maduración y proliferación de las células B. Además, promueve una actividad proapoptótica directa sobre las células T. Todo ello conduce a que presente un mecanismo inmunitario heterogéneo con actividad antiviral, antitumoral y antiangiogénica. Existen varios ensayos en los que se objetiva la eficacia del empleo de imiquimod en carcinomas de células basales superficiales de tronco y extremidades. En un estudio multicéntrico aleatorizado, aplicándolo dos veces al día durante 6 semanas se consiguió una curación del 90%, aunque con una alta incidencia de reacciones cutáneas locales. Geisse<sup>14</sup> presentó dos estudios aleatorizados a doble ciego en los que consiguió una reducción histológica del 82% aplicándolo 5 veces en semana, sin objetivar mejores resultados respecto del tratamiento diario.

La radioterapia se emplea en casos en que no es posible realizar cirugía. Ofrece como ventajas la posibilidad de ser aplicada de forma ambulatoria, ser indolora y poder emplearse en pacientes con limitaciones físicas o múltiples patologías que contraindiquen la cirugía. El problema es que suelen requerirse varias sesiones, hay limitación en cuanto a la dosis a irradiar en una zona determinada, y localmente se pueden inducir efectos adversos tales como alopecia, dermatitis crónica y alteraciones inestéticas a largo plazo. Los rayos X superficiales o blandos pueden emplearse siempre que la lesión posea un espesor inferior a 20 mm. Se debe realizar un estudio histológico previo mediante punch-biopsia de la lesión, dado que se ha visto que las formas esclerosantes tienen altas tasas de recidivas, y en las formas esclerodermiformes no está indicado el tratamiento con radioterapia.

La terapia fotodinámica (TFD) destruye de forma selectiva el tejido diana con mínimo daño sobre los tejidos sanos circundantes. La reacción fotodinámica se basa en la excitación de fotosensibilizadores (porfirinas) mediante el uso de una fuente de luz, y en presencia de oxígeno. Todo ello da lugar a la producción de especies de oxígeno reactivo como los singletes de oxígeno, y desemboca en un efecto citotóxico sobre las células diana. Los fotosensibilizadores empleados son el ácido 5-aminolevulínico (ALA)

o su metiléster (MAL). Su uso está aprobado en los tipos histológicos superficial y nodular; el tipo pigmentado y las formas esclerodermiformes responden poco a la TFD, quizás por una producción insuficiente de porfirinas o por falta de penetración adecuada de la luz en las lesiones. Se han publicado dos estudios aleatorizados que comparan la TFD-MAL con la cirugía y la crioterapia, en los que se ha observado que después de 60 meses las tasas de recidiva fueron similares con TFD y crioterapia en el caso del tipo superficial (20% en ambos); en el tipo nodular las recidivas fueron de 14% con la TFD y de 4% con la resección quirúrgica; los resultados estéticos fueron mejores en los casos tratados con TFD. Se establece que la eliminación del cáncer de piel mediante TFD ALA/MAL permite la curación sin cicatrización, así como también consigue la prevención de nuevas lesiones cuando se tratan superficies amplias fotodañadas de pacientes de alto riesgo<sup>15</sup>. Las últimas décadas han supuesto un gran avance y desarrollo en el empleo de la TFD, e incluso han surgido nuevas prometedoras indicaciones. El empleo cada vez más creciente del MAL frente al ALA ha permitido mayor penetración y selectividad tumoral con menos efectos adversos. Generalmente, el protocolo empleado en el carcinoma de células basales es un periodo de incubación del MAL de 3 horas antes de la irradiación, habitualmente con luz roja. Se realiza un mínimo de dos sesiones a intervalos de 1 a 2 semanas.

En resumen, siendo la cirugía el tratamiento principal del carcinoma de células basales, contamos con un amplio abanico de opciones terapéuticas alternativas. En cualquiera de los casos, defendemos la importancia de realizar un estudio histológico previo de la lesión tumoral mediante la realización de una simple biopsia-punch, dado que ello nos dará una confirmación histológica de nuestra sospecha clínica y una valoración del tipo tumoral. Todo ello, junto con las características del paciente y la localización de dicha lesión, nos orientará sobre la mejor técnica terapéutica a emplear. Es importante, por tanto, la estrecha colaboración entre dermatólogo y patólogo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer statistics 1990. *Cancer J Clinic* 1990;40:9-26.
2. Betti R, Bruscin C, Inselvini E. Basal cell carcinomas of covered and unusual sites of the body. *Int J Dermatol* 1997;36:505-07.
3. Soleymani AD, Scheinfeld N, Vasil K, Bechtel MA. Metastatic basal cell carcinoma presenting with unilateral upper extremity edema and lymphatic spread. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(suppl 1):S1-3.
4. Yu M, Zloty D, Cowan B, Shapiro J, Haegert A, Bell RH et al. Superficial, nodular and morpheiform basal-cell carcinomas exhibit distinct gene expression profiles. *J Invest Dermatol* 2008;128:1797-805.
5. Cáncer de piel: proceso asistencial integrado. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla 2002.
6. McKee PH, Calonje E, Granter SR (eds). *Pathology of the skin with clinical correlations*. 3rd edition. Elsevier Mosby 2005;1167-85.
7. Ackerman AB, Wade TR. The many faces of basal-cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1978;4:23-28.
8. Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA, (eds). *Diagnostic Surgical Pathology*. 2nd edition. Raven Press 1994;71-2.
9. Le Boit PE, Buró G, Weedon D, Sarasin A, (eds). *Pathology and Genetics of Skin Tumours*. WHO. Lyon: IARC Press 2006;13-9.
10. Mohs FE. Chemosurgery: A microscopically controlled method of skin cancer excision. *Arch Surg* 1941;42:279.
11. Kuflik EG. Cryosurgery for cutaneous malignancy. *Dermatol Surg* 1997;23:1081.
12. Thissen MR. Surgical excision versus curetaje plus cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007;33:579-87.
13. Chang YC. Current and potential uses of imiquimod. *South Med J* 2005;98:914.
14. Geisse J. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, Vehicle-controlled Studies. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:722.
15. Braathen CR. Guidelines on the use of photodynamic therapy (PDT) for non-melanoma skin cancer-An International consensus. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:125.