

Cáncer de piel en el anciano (II). Cáncer de piel no melanoma: Queratoacantomas. Carcinomas espinocelulares. Carcinomas basocelulares. Adenocarcinomas

**FRANCISCO M. CAMACHO MARTÍNEZ¹, JOSÉ CARLOS MORENO GIMÉNEZ²,
JUAN JOSÉ RÍOS MARTÍN³, FRANCISCO CAMACHO-SERRANO⁴**

¹ CATEDRÁTICO DE DERMATOLOGÍA MÉDICO-QUIRÚRGICA Y VENEREOLÓGIA. JEFE DEL DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA. HOSPITAL VIRGEN MACARENA. SEVILLA. ² CATEDRÁTICO DE DERMATOLOGÍA MÉDICO-QUIRÚRGICA Y VENEREOLÓGIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA. CÓRDOBA. ³ UNIDAD DE GESTIÓN DE ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA. SEVILLA. ⁴ UNIDAD DE TRAUMATOLOGÍA. HOSPITAL VIRGEN MACARENA. SEVILLA.

Resumen: En este capítulo, lógicamente muy amplio por estudiar los frecuentes tumores del anciano, vamos a desarrollar en primer lugar los tumores del folículo piloso y epidermis como el Queratoacantoma y después los carcinomas espinocelulares superficiales de causa física, excepto las queratosis actínicas, previamente expuestas, y de causa química, para pasar a la enfermedad de Bowen y a los carcinomas espinocelulares superficiales mucosos como leucoplasia, queilitis, eritroplasia de Queyrat, y ya después comentar los carcinomas espinocelulares invasores tanto en sus formas clínicas como histopatológicas. Más adelante desarrollaremos las formas clínicas e histológicas de los carcinomas basocelulares, y a continuación los tumores malignos derivados de las glándulas tanto la apocrina como la sebácea, responsable del adenocarcinoma sebáceo.

Palabras clave: Cáncer no melanoma. Queratoacantomas. Carcinomas espinocelulares. Carcinomas basocelulares.

Monogr Dermatol 2014; 27: 44-66
DOI:10.4463/MD.2014.27.1.5148

SKIN CANCER IN THE ELDERLY (II). NON MELANOMA SKIN CANCER: KERATOACANTHOMA. SQUAMOUS CELL CARCINOMA. BASAL CELL CARCINOMA. ADENOCARCINOMAS

Abstract: *In this chapter, logically very large because in it the frequent tumors of the elderly are studied, we will develop in first place the follicular and epithelial tumors such as Keratoacanthoma, and then superficial squamous cell carcinomas of physical origin, with the exception of actinic keratoses previously explained, and of chemical origin, and then the Bowen disease and mucosal superficial squamous cell carcinomas such as leukoplakia, cheilitis and erythroplasia of Queyrat, and then we will comment invasive squamous cell carcinomas such as in their clinical as histopathological forms. After this, we will develop the clinical and histological forms of basal cell carcinomas, and then the malignant tumors derived of glands such as apocrine as sebaceous that the responsible of sebaceous adenocarcinoma.*

Key words: *Nonmelanoma skin cancer. Keratoacanthoma. Squamous cell carcinoma. Basal cell carcinoma.*

Monogr Dermatol 2014; 27: 44-66
DOI:10.4463/MD.2014.27.1.5148

INTRODUCCIÓN

En este capítulo desarrollaremos el cáncer de piel no melanoma procedente de la epidermis de superficie (queratoacantomas, carcinomas espinocelulares y basocelulares) y de los anejos glandulares (adenocarcinomas) y en el próximo los melanomas, carcinomas con diferenciación folicular, carcinomas de células de Merkel y sarcomas ya que todos son más frecuentes en edad avanzada, especialmente porque son consecuencia de los efectos de la radiación actínica sobre la superficie cutánea que, al ser acumulativas, tienen mayor tendencia a que sus efectos se noten con los años.

Pero además el concepto de "cáncer de piel" ha variado desde 1997 ya que Ackerman¹ consideró entonces que los queratomas no son carcinomas de grado medio, como decía Level, sino auténticos carcinomas espinocelulares superficiales, lo mismo que hay carcinomas basocelulares superficiales. Y también, en 1995, Hodak, Jones y Ackerman² consideraron que el queratoacantoma es un tumor maligno porque es capaz de causar metástasis. Por tanto, de conformidad con estos criterios, vamos a dividir este capítulo en cuatro grandes apartados y el próximo en dos (tabla I).

Tabla I. Cáncer de piel no melanoma y melanoma en el anciano

- I. Tumores del folículo piloso y epidermes. Queratoacantoma.
- II. Carcinomas espinocelulares superficiales e invasores.
- III. Carcinomas basocelulares.
- IV. Adenocarcinomas cutáneo-mucosos.
- V. Melanomas.
- VI. Carcinomas foliculares. Merkelomas. Sarcomas.

ETIOPATOGENIA GENERAL DEL CÁNCER DE PIEL EN EL ANCIANO

Aunque el cáncer de piel, en líneas generales, es más frecuente en el anciano que en el niño o en el adulto, no siempre sucede así. Es verdad, en aquellos tumores que están en relación con la actuación de la luz solar sobre la superficie cutánea y sus anejos, es decir el cáncer cutáneo, tanto no melanoma como melanoma, pueden comenzar por la "dermatoheliosis"³.

Con este nombre, Thomas B. Fitzpatrick quiso definir los efectos de las radiaciones ultravioletas B (290-320 nm) sobre la superficie cutánea, aunque también intervienen los ultravioletas A (320-400 nm), luz visible (400-700 nm) e infrarrojos (más de 700 nm.). La dermatoheliosis epidérmica se caracteriza por la alteraciones de los queratinoblastos y melanocitos, ambos localizados en la capa basal epidérmica, con lo que se producen alteraciones en la maduración y queratinización celular determinando carcinomas de diverso grado: queratoacantomas, carcinomas espinocelulares *in situ* e invasores, carcinomas basocelulares, adenocarcinomas y, en su caso, melanomas.

La teoría que actualmente justifica este desarrollo maligno se basa en la radiación actínica daña las células de Langerhans incapacitándolas para estimular la presencia de linfocitos T-CD4 (cooperadores) para que ataque a las células anormales, células que se han producido, tanto en queratinoblastos como melanocitos, por el daño de esta misma radiación sobre su DNA³. Pero además, la radiación ultravioleta altera las células y fibras de la dermis por lo que al modificarse las interrelaciones epidérmicas surgiría un clono de células basales anómalas que reemplazarían progresivamente las contiguas.

Que las radiaciones ultravioletas son responsables de la presencia del cáncer cutáneo no melanoma ha quedado

demostrado en múltiples investigaciones. Por recordar la más reciente, Goldenberg y cols.⁴ han demostrado que en el sur de los EE.UU. de América, a la altura de San Diego, donde hay un índice de UV de 7 o más, casi igual que en otros estados del centro y del sur, hay una mayor incidencia de CCNM respecto a los estados del norte. Además, también han demostrado que el CCNM es más frecuente en personas con trabajos al aire libre o que hacen deportes con exposición solar.

I. TUMORES DEL FOLÍCULO PILOSO Y EPIDERMIS

I.1. Queratoacantoma (QA)

Descrito por Dupont en 1930 como "quiste sebáceo atípico", fue considerado un tumor benigno derivado de la epidermis y folículo pilosebáceo, que se manifiesta clínicamente como una neoformación de tamaño variable, aspecto globuloso y tapón queratósico central, que tendía a desaparecer con el paso del tiempo⁵, hasta que en 1993, Hodak y cols.² indicaron que era una forma de carcinoma invasor al demostrar que era capaz de producir metástasis indudables.

Por tanto, hoy consideramos el QA como un tumor epitelial maligno muy frecuente, propio de varones a partir de los cuarenta y cinco años, que localiza en regiones expuestas al sol, como puede ser el cuero cabelludo, que se caracteriza por crecimiento rápido y alarmante aunque suele presentar involución espontánea en pocos meses.

– *Clínica.* El queratoacantoma predomina en varones de raza blanca (2-3/1) y es menos frecuente que el resto de los carcinomas espinocelulares (3-4/10). Surge con evidente predominio en piel expuesta al sol: cara, cuello, antebrazos y dorso de las manos, si bien puede hacerlo en cualquier otra región cutánea pilosa, incluyendo el lecho ungüal⁶, zonas donantes de injertos laminares o sobre el injerto laminar una vez situado en la zona receptora⁷. No es propio de las mucosas. Hay formas solitarias y múltiples.

Casi siempre se trata de un tumor aislado, "solitario", caracterizado por su peculiar historia natural. Hay una fase *inicial* y de *crecimiento* durante la que se forma una elevación hemisférica de color piel normal, rosada o roja, algo deprimida en el centro. En tres-ocho semanas se constituye un tumor de varios centímetros de diámetro, cupuliforme o pediculado, a menudo lobulado, duro o renitente, desplazable con facilidad sobre los planos subyacentes a los que no adhiere, con amplio cráter central lleno de un tapón hiperqueratósico adherente (fig. 1).



Figura 1. Queratoacantoma en cuero cabelludo. Junto a él varios KIN.II y KIN.III.

Es el *periodo de estado*, asintomático. Al cabo de pocas semanas o varios meses comienza el *periodo de regresión* aplanándose los bordes, que pierden consistencia, y se desprende el tapón córneo. Después surge la *fase cicatricial* donde se completa la involución y queda una cicatriz inestética, a la que puede contribuir una eventual sobreinfección. Cuando sigue el curso descrito, en unos cuatro a seis meses alcanza cierto volumen y pocos centímetros de diámetro es muy característico. Entonces el queratoacantoma se identifica fácilmente⁸.

Hay un 15-18% de variantes de formas solitarias. QA gigante, QA centrífugo marginado y QA subungueal^{5,6}. Las dos primeras formas adquieren gran tamaño. Las formas hiperqueratósicas, gigantes y/o confluentes (*queratoacantomas agregados de Spiers-Thies*) pueden alcanzar rápidamente los 5 cm de diámetro y causar destrucción de los tejidos subyacentes al fijarse a estas estructuras, sobre todo en párpados, nariz, pabellones auriculares, alas nasales, etc. Además hay formas serpiginosas (*queratoacantoma marginado centrífugo*) que llega a los 20 cm de diámetro y, al contrario que las otras formas, no muestra tendencia a la regresión espontánea sino que se extiende periféricamente por un borde elevado, dejando un centro atrófico. Su localización más frecuente es el dorso de las manos y piernas. Y también *formas múltiples eruptivas (Gryzbowsky)* o *recidivantes*⁹ muy precoces, que se presentan en el adulto como una erupción de cientos de elementos papulosos foliculares de 2-3 mm de diámetro que pueden interesar varios miembros de una misma familia y localizar incluso en palmas de manos, plantas de pies y lecho ungueal. Es el único caso en que la mucosa oral y la laringe pueden estar afectadas. Son los antiguamente llamados inadecuadamente *epiteliomas espinocelulares primitivos múltiples familiares espontáneamente curables de Ferguson-Smith*. Se han comunicado existos terapéuticos con con acitretino⁹.

Procede considerar en este apartado que en pacientes inmunodeprimidos se comprueba aumento de queratoacantomas. También en el síndrome de Torre, descrito en las neoformaciones sebáceas, a veces sólo se observan queratoacantomas junto a los hamartomas sebáceos, e incluso exclusivamente queratoacantomas acompañando al carcinoma visceral; como esto fue señalado por Muir, algunos autores prefieren considerar este síndrome con el nombre de Muir-Torre¹⁰.

– *Etiopatogenia*. Sin duda intervienen las radiaciones ultravioleta solares, pues casi el 90% de estos tumores surgen sobre intensa dermatoheliosis, o en zonas tratadas con fotoquimioterapia o radioterapia superficial. Otras veces hay antecedentes de traumatismos mecánicos: heridas, etc. Pero también aparecen en piel morfológicamente normal. Las formas atípicas, eruptivas y múltiples, suelen ocurrir en pacientes inmunodeprimidos (leucemias, trasplantados renales...), o con incidencia familiar, invocándose factores genéticos. No obstante, el mecanismo patogénico todavía es un enigma. Lo que sí parece claro es que no se relaciona con HPV¹¹ y que tampoco se relaciona con el poliomavirus de las células de Merkel, que se encuentra en el 80% de los Merkelomas¹².

– *Dermatopatología*. Explica el aspecto clínico. En los periodos inicial, de crecimiento y estado se produce en el interior de la dermis una invaginación epitelial hiperplásica crateriforme irregular que desplaza lateralmente o engloba los anejos sin destruirlos. En las masas y cordones proliferantes se aprecian imágenes displásicas y mitosis, pero pronto se evidencian grandes zonas donde las células poseen amplio citoplasma eosinófilo, muy homogéneo, que cabe designar como "áreas de silencio" o "quiescentes", a veces disqueratósicas en periferia. Entonces la

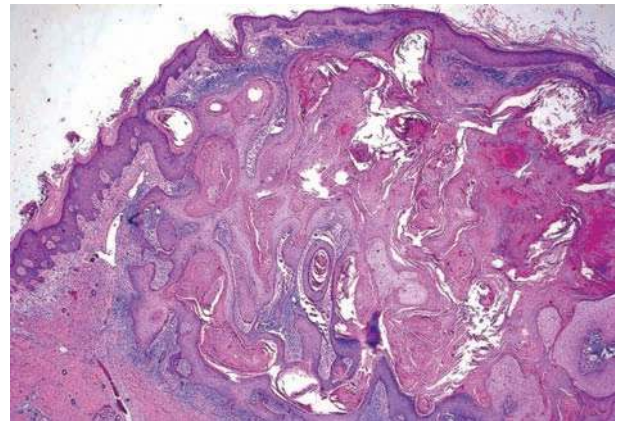


Figura 2. Aspecto histológico típico del Queratoacantoma. En el centro gran tapón córneo marginado por lengüetas "en pico de loro" epiteliales.

depresión está ocupada por cúmulos laminares orto y paraqueratósicos. A nivel de la dermis hay edema y notable reacción inflamatoria crónica. La involución supone que disminuye el componente inflamatorio y la proliferación epidérmica que regresa velozmente eliminándose el tapón queratósico. Y la cicatrización ulterior, fibrosis y granulomas por cuerpos extraños. En general, el diagnóstico resulta más fácil a pocos aumentos, con objetivo lupa: tumor epitelial intradérmico en cúpula invertida, de contornos bien definidos, con cráter hiperqueratósico limitado en el opérculo por "lenguetas" arciformes, que no sobrepasa en profundidad el nivel de los folículos pilosebáceos y glándulas sudoríparas (fig. 2).

– *Diagnóstico*. El QA solitario tiene gran parecido histológico con el carcinoma espinocelular por lo que el diagnóstico definitivo ha de basarse en la evolución del tumor, puesto que el QA es de crecimiento rápido mientras el carcinoma es muy lento. En su evolución cabe mencionar las cuatro fases propias de QA.

– *Tratamiento*. El conocimiento de que el queratoacantoma puede ser maligno y metastatizante, además de que puede llegar a ser gigantesco y destructor, justifica la exéresis precoz y desautoriza la actitud expectante. También hay que tener en cuenta que al involucionar queda una cicatriz retráctil inestética que, de estar cerca de alguna cavidad orgánica, justificaría la intervención. Ha de realizarse extirpación quirúrgica del tumor con suficiente margen de seguridad, cerrando el defecto según proceda. Desaconsejamos cualquier tipo de biopsia.

II. CARCINOMAS ESPINOCELULARES SUPERFICIALES E INVASORES

Los carcinomas espinocelulares, superficiales o invasores, proceden de las células malpighianas, "espinosas", de ahí su nombre, y forman cúmulos, cordones o lóbulos epiteliales que, sobrepasando o no la membrana basal yuxtaepidérmica, presentan grados variables de desdiferenciación o anaplasia y notables trastornos de la queratinización.

II.1. Carcinomas espinocelulares superficiales

Comentados en el capítulo anterior las queratosis actínicas, corresponde en este apartado estudiar los otros carcinomas espinocelulares superficiales (tabla II) e invasores (tabla III).

Tabla II. Carcinomas espinocelulares superficiales

- **Cutáneos:**
 - Queratosis actínicas (cap. 2).
 - Otras queratosis:
 - Por agentes físicos: Q. sobre radiodermatitis crónicas; Q. sobre termomodermatitis.
 - Por agentes químicos: Q. Arsenicales. Q. por breas y minerales.
 - Enfermedad de Bowen.
- **Mucosos:**
 - Leucoplasia.
 - Queilitis.
 - Eritroplasia de Queyrat.

II.1.1. Carcinomas superficiales cutáneos

II.1.1.1. Carcinomas espinocelulares superficiales cutáneos de causa física (salvo Q. actínicos)

a) *Queratosis sobre radiodermatitis crónicas.* Se deben a la actuación de radiaciones ionizantes que determinan radiodermatitis postterapéuticas o, las que son más importantes para nosotros, profesionales en los médicos (pediatras, digestólogos, traumatólogos...) que, paradójicamente, se protegen poco o nada. Realmente ahora sólo se ven como secuelas en médicos ancianos ya que el nuevo aparato y las normas de protección frente a las radiaciones hacen que no se suelen comprobar en la clase médica actual. Por ello haremos un resumen de este tipo de carcinoma superficial.

Estas queratosis, extraordinariamente adherentes y compactas, muchas veces periungueales, contribuyendo a las manifiestas distrofias postradiaciones, solían desarrollarse al cabo de los años sobre las superficies dorsolaterales de los dedos de las manos.

Las modificaciones histológicas son iguales a las queratosis actínicas en el epitelio, pero en la dermis predominan los trastornos obliterativos vasculares, hialinización del colágeno y desaparición frecuente de los anejos. En cualquier caso, el riesgo de malignización es más que considerable y las posibilidades de metástasis también si no se actúa precozmente. Ello quiere decir curetaje-electrodesecación precoz o, como hemos señalado recientemente, criocirugía con espray hasta que se produzcan ampollas en las zonas tratadas¹³. En casos extremos, extirpación de toda la piel afecta sustituyéndola por un injerto dermoepidérmico.

b) *Queratosis sobre termomodermatitis.* En zonas rurales, donde todavía es de empleo diario el *brasero* durante el invierno, no resulta excepcional comprobar *queratomas* desarrollados sobre el entramado violáceo del "*eritema ab igne*" que, curiosamente, no es motivo de consulta, descubriéndose en el curso de interrogatorios "orientados" cuando las personas, por lo general mujeres de edad avanzada, acuden por otro motivo.

II.1.1.2. Carcinomas espinocelulares superficiales cutáneos de causa química

a) *Queratosis arsenicales.* Hoy prácticamente no se ven, pero de observarse sería en personas que aún viven en el campo y que beben agua de pozos. Por tanto, los consideramos al hablar del anciano.

El *arsénico inorgánico* tiene especial afinidad por los epitelios malpighianos y, en dosis suficiente, por ingestión o inhala-

ción, determina en la piel queratosis que pueden cancerizarse. Así se demostró en el siglo pasado cuando era frecuente el empleo del licor de Fowler (*arsenito potásico*), de Donovan (*triyoduro de arsénico*) y de Pearson (*arsenito sódico*).

Ciertas profesiones se encuentran más expuestas. En la actualidad persiste el riesgo en las minas de plata y cobre, industrias de colorantes (papeles tintados...), ganadería y agricultura, donde aún se emplean sales de arsénico para combatir los parásitos de animales y plantas (viñas, patatas...). Además, como señalamos al principio, existe la posibilidad de ingestión al beber agua de pozo contaminada, como las tremendas tumoraciones que se observan en el norte de Argentina (Salta) por hidroarsenicismo crónico endémico que se conoce como HACRE.

– *Clínica.* Las queratosis arsenicales se desarrollan preferentemente en zonas de fricción, sobre todo en palmas de manos y plantas de pies, en forma de múltiples elementos papulosos lenticulares amarillentos o rosados cubiertos por excrescencias córneas muy duras y adherentes. Presentan cierta simetría y tendencia a confluír formando pequeñas placas verrugosas muy características en los puntos de apoyo. Al desprenderse, con el roce y por maniobras exploratorias, quedan superficies erosivas o exulceradas de contornos irregulares, secretantes o con puntos hemorrágicos a veces muy abundantes.

A diferencia de los queratomas actínicos, predominan en zonas cubiertas como el tronco, pero no en cuero cabelludo o extremidades. Entonces, es frecuente comprobar cierta hiperchromía generalizada "en gotas de lluvia". Mientras la mayoría de lesiones permanece durante años con escasa modificación, algunas presentan en un momento dado cierta infiltración y halo congestivo que testimonian el comienzo de un carcinoma espinocelular invasivo y destructor, incluso sin exposiciones ulteriores al tóxico.

En estas circunstancias, resulta obligado someter al paciente a cuantas exploraciones sea necesario para determinar si existen lesiones en otros epitelios: tracto respiratorio, gastrointestinal y genitourinario..., de gravísimo pronóstico. O por si existieran ya carcinomas viscerales: bronquios, esófago, hígado, cabeza de páncreas..., susceptibles aún de tratamiento definitivo. Hay que recordar que el arsénico predispone también al desarrollo de leucemias y angiosarcomas. En este sentido podrían valorarse los queratomas como "marcadores cutáneos de malignidad", lo mismo que la enfermedad de Bowen en focos múltiples.

– El *cuadro dermatopatológico*, salvo la elastosis, es semejante a los queratomas actínicos, pero con menos atipias celulares. Junto con el queratoma actínico es el otro queratoma que justifica la postura de Ackerman y nos permite considerarlos como auténticos carcinomas.

El efecto carcinogénico del arsénico inorgánico se explica, según demuestran los estudios experimentales, por su capacidad para combinarse con los grupos SH epiteliales y bloquear ciertas enzimas, fundamentalmente la *ADN-polimerasa*, y por tanto la replicación premitótica del ADN.

– *Diagnóstico.* El hallazgo de queratomas en zonas cubiertas melanodérmicas, palmas y plantas, es muy evocador. Otros datos de arsenicismo crónico son alopecia, hormigueo, coriza, faringolaringitis, conjuntivitis, etc. Si además hay antecedentes y los rasgos histológicos son compatibles, habrá que excluir, insistentemente, localizaciones viscerales y determinar la excreción urinaria de arsénico. Cifras superiores a 0,2 mg/l

o concentraciones mayores de 0,1% mg en pelo son patológicas y confirman intoxicación.

– *Tratamiento.* Sigue las normas generales señaladas para los queratomas actínicos. Hay que recordar, sin embargo, que en palmas y plantas la epidermización es más lenta al faltar los folículos pilosebáceos. Los agentes quelantes no actúan sobre las manifestaciones cutáneas.

b) *Queratosis por breas y minerales.* La exposición prolongada y/o constante a breas y aceites minerales determina, en cara y dorso de las manos, la aparición de formaciones lenticulares moderadamente rugosas semejantes a las verrugas planas y queratosis seborreicas incipientes, auténticos acantomas que desaparecen espontáneamente al suprimir la causa. Pero se desarrollan también elementos hiperqueratósicos persistentes, que no es posible distinguir clínicamente de los queratomas actínicos e incluso tampoco histológicamente de los arsenicales, y que consideramos también como carcinomas superficiales. No insistimos porque tienen poco interés en el anciano.

II.1.1.3. Enfermedad de Bowen

También conocida como *Dyskératose lenticulaire en disque*, fue descrita en 1912 en el Journal of Cutaneous Diseases como “formas basalioides de Civatte”. Se trata de una neoformación poco frecuente que se inicia en cualquier región del tegumento, casi siempre en individuos adultos después de los 30-40 años, con mínimo predominio en varones. Se presenta en forma de elementos lenticulares, amarillentos o parduzcos, algo salientes, ligeramente infiltrados y queratósicos que, al confluir, originan una placa de contornos policíclicos de variable extensión, con zonas erosivas y secretantes en la superficie, parcialmente cubierta por escamocostras adherentes, o áreas vegetantes, de aspecto verrugoso (fig. 3). La evolución es muy lenta, durante años. Más adelante, muchas veces de modo brusco e inesperado, crece con rapidez, se ulcera y torna vegetante, con todas las características de los carcinomas en periodo de estado (fig. 4).

La enfermedad de Bowen se asocia con frecuencia a carcinomas viscerales, sobre todo respiratorios, gastrointestinales y genitourinarios, tanto que es obligado valorarla en el sentido de “marcador cutáneo de malignidad”.

La enfermedad de Bowen, prototipo de espinalioma intraepidérmico, superficial o *in situ*, que no ha sobrepasado la membrana basal, se caracteriza por hiperorto/paraqueratosis y acantosis homogénea o por elongación y engrosamiento



Figura 3. Queratoacantoma en cuero cabelludo. Junto a él varios KIN.II y KIN.III.

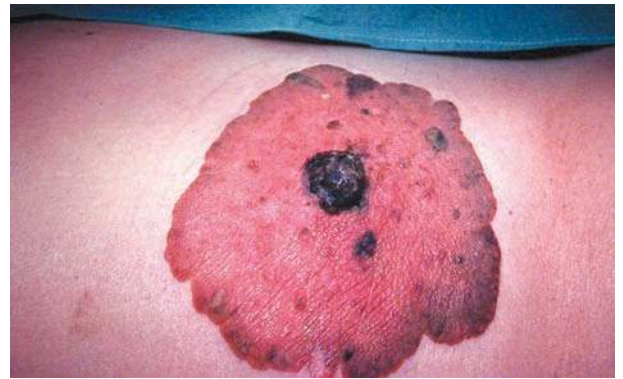


Figura 4. Enfermedad de Bowen. Placa con zonas erosivas y secretantes en la superficie, parcialmente cubierta por escamocostras adherentes de aspecto córneo.

proximal de las crestas interpapilares. En el cuerpo mucoso de Malpighi hay notable despolarización celular con anisopoi-quilocitocarinosis, hiper cromasia y atipias nucleares (fig. 5), elementos multinucleados, vacuolización citoplásmica, numerosas mitosis anómalas y fenómenos de queratinización individual muy intensos formándose granos y cuerpos redondos: *disqueratosis maligna*⁴. En la dermis se aprecia fina papilomatosis y densa infiltración inflamatoria crónica en banda.

II.1.2. Carcinomas espinocelulares superficiales mucosos

Como indicamos en la tabla II, haremos referencia a la leucoplasia y a la queilitis actínica. Todo lo dicho en etiopatogenia para los queratomas se aplica a las queilitis; sin embargo, en las leucoplasias puede quedar dudas de que se trate de carcinomas superficiales. Por tanto, las leucoplasias deben biopsiarse y las queilitis extirparse.

II.1.2.1. Leucoplasia

El término *leucoplasia* se utilizó en el pasado para designar placas blancas de las mucosas dermopapilares que muestra-

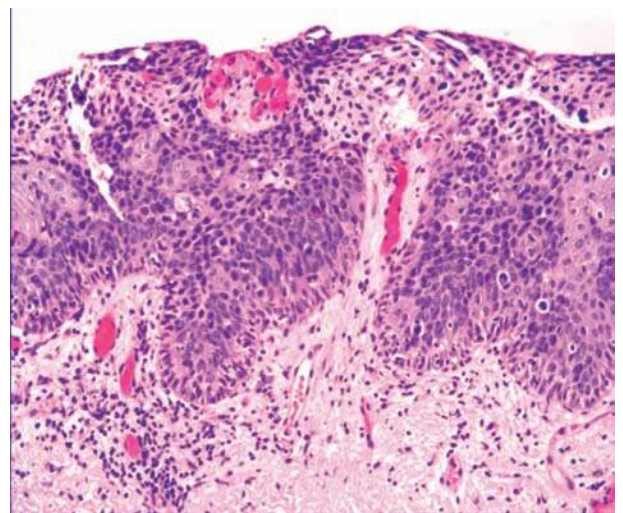


Figura 5. Enfermedad de Bowen. En el cuerpo mucoso de Malpighi hay notable despolarización celular con anisopoi-quilocitocarinosis, hiper cromasia, atipias nucleares, elementos multinucleados, vacuolización citoplásmica, numerosas mitosis anómalas y fenómenos de queratinización individual.



Figura 6. Leucoplasia bucal. Triángulo de base posterior y vértice en comisura: Triángulo leucoplásico de los fumadores.

ban precozmente fenómenos displásicos o anaplásicos *in situ*, y el de *leucoqueratosis* para lesiones semejantes con benignidad histológica. Pero, ante la absoluta imposibilidad de distinguirlos clínicamente, la Organización Mundial de la Salud aceptó un nuevo concepto: *leucoplasia*, que carece de connotaciones histológicas y sólo posee significado clínico.

– *Clínica:* Consiste en una placa de extensión variable y límites bien definidos, superficie lisa, blanca o amarillenta y uniforme, algo elevada, de aspecto *cuadriculado*, cubierta de una capa hiperqueratósica y verrugosa muy adherida hasta el punto de que, al desprenderla, sangra la base. A menudo presenta fisuras y erosiones más o menos profundas y dolorosas o está ulcerada, dato éste que debe hacer sospechar la malignización y exige tratamiento rápido. Al tacto es consistente, y rugosa, pero no hay infiltración en la base mientras no se transforme en un carcinoma invasor. La *leucoplasia bucal* se desarrolla en el prolabio, casi siempre el inferior, sobre queilitis actínica y sus variantes, o en superficie interna de las mejillas, paladar duro o lengua. Menos veces en paladar blando, pilares amigdalinos anteriores o encías. Desde el punto de vista morfológico comienza por uno o varios elementos puntiformes, lenticulares que al crecer forman bandas o placas muy características. Así, por ejemplo, en la mucosa geniana siguen la línea entre las arcadas dentarias y luego forman un triángulo de base posterior y vértice en comisura: el *triángulo leucoplásico de los fumadores* (fig. 6), que puede ser bilateral. En la lengua es más elevada en el centro y las papilas desaparecen.

Es muy llamativa la *leucoqueratosis nicotínica del paladar* (*estomatitis nicotínica, uranitis glandular*), más frecuente en los fumadores de pipa o cuando se tiene el hábito, como sucede en algunos países de Sudamérica, de hacerlo con la porción encendida dentro de la boca ("*candela pa dentro*"). En casos muy intensos, sobre la mucosa blanquecina e hiperqueratósica y cuadriculada destacan elevaciones lenticulares, a menudo congestivas, centradas por una depresión puntiforme, rojo viva, que corresponde al orificio de salida de glándulas salivales menores.

La *leucoplasia vulvar* se limita a la mucosa del clítoris, horquilla anterior, labios menores y/o superficie interna de los mayores sin sobrepasarlos, dato importante para el diagnóstico. Pueden coexistir varios elementos, alguno incluso en el ano. Cuando la leucoplasia es extensa causa estrechamiento del introito vaginal y dispareunia. El prurito, generalmente intenso, muestra variaciones, pero puede faltar.

La *leucoplasia de pene* brota lentamente sobre glándula, surco balanoprepucial y vaina interna del prepucio en individuos fimóticos, y casi siempre sobre placas de liquen escleroatrófico. Puede interesar todo o casi todo el glande que llega a quedar parcialmente cubierto por amplias escamas semejantes a laminillas de mica: la *balanitis queratósica* y *micácea de Lortat Jacob*, sobre la que más adelante surgen formaciones verrugosas fisuradas y dolorosas, sustrato frecuente de la *condilomatosis gigante de Buschke-Lowenstein*, auténtico carcinoma verrugoso.

– *Dermatopatología.* Alrededor del 75% de casos sólo presentan hiperqueratosis, a veces paraqueratósica, acantosis y reacción inflamatoria crónica. En los restantes se aprecian signos de displasia o anaplasia: pleomorfismo e hiperchromía nuclear, desestructuración arquitectural del cuerpo mucoso de Malpighio queratinización celular individual precoz y proliferación irregular de la capa basal en dermis papilar. En estas circunstancias la reacción inflamatoria es mayor.

– *Factores etiológicos.* Hemos aludido ya el papel que desempeña el tabaco en la leucoplasia oral. En nuestro medio es el principal condicionante, junto con la queilitis actínica inferior. Es muy importante también la acción de raigones dentarios o molares y las dentaduras mal ajustadas, e incluso el electrogalvanismo a partir de prótesis elaboradas con metales de potencial eléctrico distinto. También hay que valorar la acción del alcohol, ciertas hipercolesterolemias, síndrome de Plummer-Vinson, hipovitaminosis y alteraciones neurodistróficas. Sin duda, las leucoqueratosis de diversas polidiplasias heredofamiliares (*disqueratosis congénita, síndrome de Jadassohn-Lewandowsky...*) pueden malignizarse.

En la leucoplasia vulvar intervienen trastornos involutivos y procesos inflamatorios crónicos pues casi siempre aparece en la menopausia, desarrollándose sobre atrofia vulvar senil. Y en el varón, sobre balanitis crónica atrófica y esclerosa.

– *Diagnóstico.* Los datos clinicohistológicos son bastante característicos. En la boca, el *liquen plano* produce a nivel de la mucosa geniana un festoneado blanquecino típico en el tercio posterior, y en la lengua y labio inferior elementos anulares o reticulados discretamente deprimidos en el centro, respetando las papilas linguales. Es necesario biopsiar el liquen plano en cualquiera de sus localizaciones, especialmente las formas erosionadas o exulceradas, porque cada día se publican más casos de carcinomas sobre liquen de lengua¹⁴. En mucosas genitales siempre hay que valorar las res-

tantes *distrofias vulvares epiteliales crónicas*: liquen escleroso y atrófico¹⁵, distrofia hiperplásica o liquenificación y distrofia mixta, puesto que también cada día se publican más casos de carcinomas sobre estas dermatosis.

– *Tratamiento*. En primer lugar, hay que suprimir los factores responsables (tabaco, prótesis, etc.). Las formas localizadas se destruyen mediante electrocoagulación. A veces también hay que hacerlo en leucoplasias orales muy extensas y las heridas cicatrizan bastante bien sin apenas secuelas. No obstante, sobre todo si son hipertróficas y verrugosas, o cuando se fisuran o ulceran deben extirparse siempre que sea posible reconstruyendo según proceda. En la mucosa genital femenina puede ser necesario efectuar vulvectomía lo que conlleva un delicado tratamiento quirúrgico reconstructivo mediante colgajos¹⁶.

II.1.2.2. Queilitis

La situación y morfología del labio inferior lo hacen extremadamente vulnerable a diversos agentes cancerígenos, de modo especial a las radiaciones solares y el tabaco. De su acción conjunta, prolongada e intensa durante años, resulta la *queilitis crónica*, muy frecuente en nuestro medio.

– *Clínica*. El prolabio va perdiendo su textura y color, volviéndose la superficie opalescente, leucoplasiforme, queratósica y algo rugosa. Es decir se “*cutiniza*”, hasta tal punto que llega a difuminarse e incluso a desaparecer el límite con la piel contigua. Se instaura así la llamada *queilitis actínica* y *queratósica* (fig. 7) que, al perpetuarse los factores condicionantes, se agrieta y úlceras, a veces en toda su extensión. Entonces es la *queilitis abrasiva* (Manganotti), sobre la que se desarrollan casi de forma sistemática placas de leucoplasia.

Un hecho repetidamente comprobado es la frecuente asociación de cierto engrosamiento de la mucosa endolabial que se evierte y aparece congestiva, brillante, apreciándose unos puntos blanquecinos o rojo intenso por los que, espontáneamente o a la menor presión, salen gotitas de saliva y/o pus. Son, respectivamente las “*queilitis glandulares simple superficial*” y “*purulenta*”, a veces adenomatosas por hiperplasia de las glándulas salivales menores. Sobre este sustrato pueden ocurrir brotes inflamatorios supurativos profundos con perio-

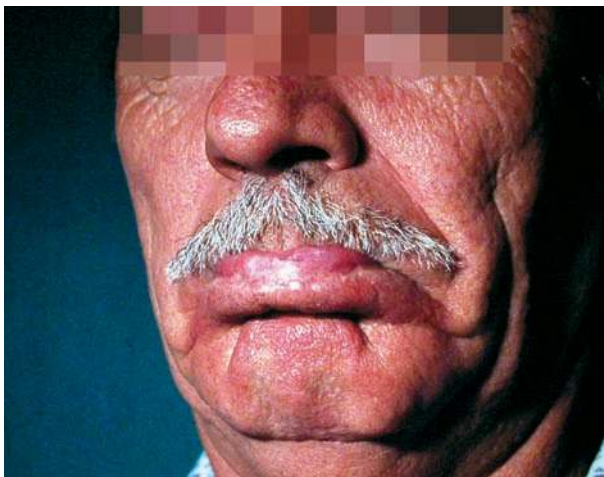


Figura 7. Queilitis actínica y queratósica. Desaparecer el límite con la piel contigua.



Figura 8. Queilitis actínica. Diseño del área a extirpar.



Figura 9. Extirpación del borde rojo labial.

dicidad variable formándose abscesos submucosos periglandulares que deforman el labio, entonces erosionado o exulcerado y cubierto por costras seropurulentas, de aspecto muy desagradable y llamativo: *queilitis glandular apostematosa*. Consideramos que las queilitis glandulares no son carcinomas superficiales y que, a lo sumo actúan facilitando la acción de otros factores irritativos y la exposición del prolabio al sol.

– *Dermatopatología*. La queilitis actínica y queratósica no difiere esencialmente de la dermatitis actínica crónica, salvo las diferencias estructurales propias del labio. Por tanto, se comprueba atrofia o moderada acantosis, cierta hiperqueratosis laminar y, en la dermis, edema, vasodilatación, infiltrados inflamatorios crónicos e intensa elastosis. Si clínicamente hay queratosis y/o leucoplasia, se añaden alteraciones microscópicas semejantes a las descritas en esta última y en los queratomas actínicos. La queilitis abrasiva de Manganotti se caracteriza, además, por erosiones o zonas exulceradas y ulceradas en cuyos borde se advierten con frecuencia fenómenos celulares displásicos.

En las queilitis glandulares es constante el hallazgo de perialoadenitis crónica, ectasias ductales y, según el caso, abscesos y/o formaciones adenomatosas.

– *Tratamiento*. En las fases precoces basta suprimir los agentes responsables y emplear cremas protectoras. Cuando la queilitis está plenamente instaurada, es necesario realizar la excisión completa del prolabio: *bermellectomía*, intervención que proporciona unos resultados excelentes con el mínimo riesgo aunque puede quedar cierta insensibilidad durante algunos años (figs. 8-12)¹⁷. Hoy con el láser de CO₂ se logran unas rápidas bermellectomías.



Figura 10. Sutura de los márgenes anterior y posterior de la escisión. Siempre se comienza por los bordes y el centro.



Figura 11. Resultado final de la intervención de bermellectomía.



Figura 12. Resultado al mes de realizar la bermellectomía.

II.1.2.3. Eritroplasia de Queyrat

Carcinoma *in situ* genital, habitualmente en glande, caracterizado por una mancha o placa rojo vivo, apenas palpable, de borde neto, superficie lisa, "velvética" y crecimiento excéntrico muy lento "en mancha de aceite" (fig. 13). Suele aparecer en varones no circuncidados y se diagnostica una media de dos años desde su comienzo. Los síntomas más frecuentes son prurito, dolor, hemorragia y dificultad de retraer el prepucio, aunque hay pacientes que no tienen síntomas³⁶. En la mujer, las placas rojas suelen ser difusas y bilaterales.



Figura 13. Eritroplasia de Queyrat. Mancha rojo vivo, de borde neto, superficie lisa, "velvética" y crecimiento excéntrico muy lento "en mancha de aceite".

– *Papulosis bowenoide*. Algunos autores, consideran que debe situarse aquí esta modalidad de carcinoma *in situ*. Se presenta en forma de una o varias placas verrugosas localizadas en glande, dorso de pene o labios mayores y menores con el cuadro histológico de la enfermedad de Bowen. Estas pápulas están inducidas por el HPV 16 y tienen potencialidad maligna. No insistimos porque no es habitual encontrarla en ancianos.

II.1.3. Carcinomas espinocelulares invasores

Los carcinomas espinocelulares (CE) o "espinaliomas" son tumores epiteliales malignos procedentes del cuerpo mucoso de Malpighi que es precisamente la razón de su nombre ya que, tanto las células basales como los queratinocitos tienen abundantes filamentos de unión o desmosomas, antes llamados "espinas". Así pues, si el término de espinocelular o espinalioma es correcto pues indica su origen, también lo es el de "carcinoma" pues señala que estos tumores tienen un alto grado de malignidad, "todo el que expresa la palabra cáncer", siendo infiltrantes, destructores y con posibilidad de diseminación por contiguidad, vía linfática y hemática¹⁸. Aunque afectan fundamentalmente a los varones de edad madura y avanzada, motivo por el que lo estudiamos aquí, también se han descrito en individuos jóvenes y mujeres. A diferencia de los carcinomas de células basales, se desarrollan en piel y mucosas dermopapilares donde pueden pasar inadvertidos durante tiempo, lo que ensombrece el pronóstico. Su incidencia en el cuero cabelludo es alta, especialmente en personas de edad con alopecia que previamente han presentado queratosis actínicas¹⁹. En Andalucía suponen el 3% de las consultas dermatológicas y suceden fundamentalmente a partir de la sexta década.

– *Etiopatogenia*. Los carcinomas espinocelulares suponen entre el 30-35% de todos los tumores cutáneos malignos y afectan, fundamentalmente, varones (agricultores y marineros) por encima de los 50 años con localización electiva preferente en cara, cuero cabelludo y dorso de manos, implantándose sobre queratomas, queilitis y dermatoheliosis en más del 80% de casos¹. Representan, además, alrededor del 3,5-4% de consultas "nuevas" dermatológicas. Son cifras y topografía similares a las de Australia, Nueva Zelanda, California y Texas, por ejemplo, destacando la importancia decisiva de las radiaciones UVB solares (280-320 nm). Es más, la

incidencia de carcinomas espinocelulares se duplica cada 3°45' de latitud hacia el Ecuador. En este sentido hay que destacar que la radiación UV no sólo induce daño del ADN en las células epidérmicas sino que también interfiere la homeostasis cutánea que se mantiene mediante el equilibrio entre moléculas inductoras y preventivas de la apoptosis celular. Así, como respuesta al daño del ADN por los UV, se produce una mutación del gen p53 que se ha encontrado en el 90% de los carcinomas espinocelulares humanos. Esta mutación de p53 (proteína supresora de tumores) reduce su capacidad de contener la proliferación de células tumorales. Pero además, otras investigaciones han demostrado que también se altera la homeostasis pudiendo encontrarse en los carcinomas espinocelulares una alta expresión de ligantes de CD95, de TRAIL (*TNF-related apoptosis inducing ligand*) y FLIP (*fllice inhibitory protein*) cuya misión es promocionar la proliferación tumoral, y baja expresión de CD95 y de receptores TRAIL encargados de provocar la autólisis del tumor²⁰.

Todo esto se debería a que la radiación ultravioleta alteraría el material genético de los queratinoblastos y fibroblastos, modificando las interrelaciones epidermodérmicas y creando un clon de células anormales que, de momento, estarán en el epitelio pero antes o después, en unos porcentajes impredecibles, pasarán a la dermis haciéndose invasoras. Y se corrobora, también, por la elevada incidencia en personas rubias, de piel clara y ojos azules, así como en albinos que trabajan durante mucho tiempo al sol sin protección adecuada, o por la enorme facilidad con que se desarrollan sobre xeroderma pigmentosum, circunstancias donde la salvaguarda de la melanina es menor que normalmente, o cuando existe marcada hipersensibilidad a las radiaciones UV por déficit enzimático (endonucleasa) que impida la reparación del ADN lesionado. En el mismo sentido se interpretan los carcinomas sobre radiodermatitis crónicas distróficas tardías, profesionales o postterapéuticas.

Sin duda intervienen otros factores y hábitos. Y el más importante es el que se reduce la capa de ozono permitiendo que lleguen a la superficie de la tierra más radiaciones UV, especialmente UV.B causando importantes quemaduras lo que se ha demostrado en Punta Arenas, Chile, una ciudad localizada en la punta sur de Sudamérica²¹. A la pérdida de la capa de ozono contribuyen los gases de los reactores, volcanes, clorofluorocarbonos procedente de los esprays, refrigeradores y aparatos de aire acondicionado etc.

Hay otros co-carcinógenos que debemos tener en cuenta en Dermatología porque los usamos con frecuencia en terapéutica. Por ejemplo, efectuar terapéutica con metotrexato en pacientes que posteriormente van a recibir PUVAterapia es un claro factor de riesgo para cáncer cutáneo²². Pero también hay otros factores como el papel predisponente que desempeñan las cicatrices retráctiles antiguas, sobre todo por quemaduras (*úlceras de Marjolin*)²³, osteomielitis y rayos X, arsénico, alquitranes y aceites minerales, y presencia de ciertas dermatosis como lupus vulgar, lupus eritematoso²⁴, y enfermedades sistémicas como la leucemia mieloide crónica²⁵. Recordamos que en un reciente metaanálisis de varias bases de datos ha demostrado que fumar aumenta el riesgo de carcinomas espinocelulares cutáneos²⁶.

En cuanto a los carcinomas de genitales no hay que olvidar que las lesiones precancerosas como balanitis xerótica obliterante, balanitis micéica, actuación de HPV, especialmente 16, leucoplasia²⁷ y liquen escleroso y atrófico^{28,29} son propias del anciano. Y tampoco debe olvidarse la posibilidad de otras genodermatosis predisponentes: epidermodisplasia verruci-

Tabla III. Carcinomas espinocelulares invasores

- **Formas de comienzo:**
 - a) Cuerno cutáneo (carcinoma papilar córneo).
 - b) Carcinoma "en pastilla" de Vilanova.
- **Período de estado:**
 - a) Cancroide vulgar.
 - b) Forma prominente "en cúpula".
 - c) Formas ulcerovegetantes ("condilomatosa"). C.Verrugoso:
 - Papilomatosis oral florida.
 - Condilomatosis gigante.
 - Epitelioma "cuniculatum".
 - Papilomatosis "cutis carcinoides".
 - d) Formas penetrantes y destructoras.
 - e) Carcinomas espinocelulares de mucosas.
 - e1) Mucosas bucal: papilomatosis oral florida.
 - e2) Genitales y ano: condilomatosis gigante de Bushke-Lowenstein.



Figura 14. Cuerno cutáneo o carcinoma papilar córneo.

forme, poroqueratosis de Mibelli, poroqueratosis lineal³⁰, poiquilodermia congénita, disqueratosis congénita, epidermólisis ampollosa distrófica recesiva³¹ y dominante³², e incluso enfermedad de Darier³³. En cualquier caso, seguramente es preciso la intervención de varios carcinógenos y cocarcinógenos y, sin duda, necesaria la concurrencia de factores inmunológicos como sugiere el desarrollo de carcinomas en sujetos inmunodeprimidos.

– **Clínica.** Clínicamente hay varias formas de carcinomas en período de estado (tabla III). Destacan el "cuerno cutáneo" o carcinoma papilar córneo (fig. 14) que es la forma de comienzo habitual en cualquier parte del cuerpo. El *carcinoma en pastilla* de Vilanova es una modalidad semejante, engastado en la piel, principalmente en las extremidades, desprovisto de la formación cornificada (fig. 15). El "cancroide vulgar" es una úlcera de aspecto crateriforme, irregular, sanioso, mamelonada, con borde grueso, duro, evertido, rojizo o pardocianótico, y base amplia muy infiltrada e infiltrante (fig. 16). En el fondo se advierte un punteado blanco-amarillento disperso que, al presionar lateralmente el tumor, sale en forma de filamentos vermiformes. El carcinoma "en



Figura 15. Carcinoma en pastilla en localización típica.



Figura 16. Cancroide vulgar. Ulcera de aspecto crateriforme, irregular, sanioso, mamelonada, con borde grueso, duro, evertido, rojizo o pardocianótico, y base amplia muy infiltrada e infiltrante. En el fondo se advierte un punteado blancoamarillento disperso que, al presionar lateralmente el tumor, sale en forma de filamentos vermiformes.

cúpula" es una masa excrescente hemisférica, globulosa, rojiza, a lo sumo erosionada y cubierta por costras serohemorrágicas adherentes. Los *carcinomas ulcerovegetantes* están constituidos por mamelones carnosos, confluentes, exofíticos, con infección secundaria constante y olor nauseabundo, que suelen alcanzar gran volumen y sangran con facilidad o se hallan parcialmente cubiertos por costras difíciles de eliminar. A esta modalidad clínica correspondería el "carcinoma verrugoso". Y por último, los "*carcinomas penetrantes y destructores*" suponen la etapa final de la mayoría de los anteriores dejados evolucionar espontáneamente durante años. Entonces se vuelven invasores y destruyen cuantas estructuras hallan a su paso, incluso el hueso. Vamos a describir más detenidamente estas formas:

II.1.3.1. Formas de comienzo de los carcinomas espinocelulares

Corresponde en este apartado comentar el cuerno cutáneo y el carcinoma en pastilla de Vilanova.

a) *Cuerno cutáneo (carcinoma papilar corneo)*. Es la forma de comienzo habitual, sobre todo en la cara, labio inferior y dorso de las manos. Sea "de novo" o a partir de un queratoma previo, se constituye un tumor cupuliforme sesil o discretamente pediculado, de base indurada, a menudo micromultilobular, rojizo, duro, cubierto por un caparazón queratósico a veces enorme que al desprenderse deja una úlcera de fondo papilomatosa, irregular, sangrante, muchas veces infectado. Crece despacio, pero puede alcanzar dimensiones sorprendentes (fig. 14).

b) *Carcinoma en pastilla de Vilanova*. Es una neoformación semejante, engastada en piel como "una pastilla" y, por tanto, redondeada, de límites precisos y diámetro variable. Sucede generalmente en extremidades, especialmente en dorso de manos (fig. 15). Cuando se erosiona adopta aspecto papilomatoso que recuerda los carcinomas basocelulares.

II.1.3.2. Carcinomas espinocelulares en período de estado

a) *Cancroide vulgar*. Es una úlcera de aspecto crateriforme, irregular, sanioso, mamelonada, con borde grueso, duro, evertido, rojizo o pardocianótico, y base amplia muy infiltrada e infiltrante. En el fondo se advierte un punteado blancoamarillento disperso que al presionar lateralmente el tumor sale en forma de filamentos vermiformes: los "vermiottes", verdaderos cúmulos intratumorales de queratina (fig. 16). A menudo el "*carcinoma espinocelular pseudo-glandular disqueratósico*", que tiene cierta preferencia topográfica por regiones frontotemporales y dorso de las manos, se presenta con este aspecto.

b) *Carcinoma "en cúpula"*. Masa excrescente hemisférica, globulosa, rojiza, a lo sumo erosionada y cubierta por costras serohemorrágicas adherentes.

c) *Carcinoma ulcerovegetante "condilomatoso"*. Mamelones carnosos, confluentes, exofíticos, con infección secundaria constante y olor nauseabundo, que suelen alcanzar gran volumen y sangran con facilidad o se hallan parcialmente cubiertas de costras ostráceas difíciles de eliminar. Es la variante habitual sobre cicatrices retráctiles postraumáticas o postquemaduras, úlceras crónicas, hidrosadenitis, etc. A esta modalidad clínica de espinaliomas corresponde, a nuestro juicio, el llamado inadecuadamente, pues no siempre lo es, *carcinoma verrugoso*³⁴ en cualquiera de sus variantes topográficas:

– *Epitelioma "cuniculatum" (carcinoma verrugoso plantar)*. Se caracteriza por presentarse en forma de masas exofíticas, semejantes a las descritas, localizadas en planta de los pies (fig. 17) o entre los dedos. Dada la topografía hay tendencia al crecimiento endofítico formándose múltiples y profundas criptas "en madriguera de conejo" llenas de queratina, restos celulares y pus

– *Papilomatosis "cutis carcinoides"*. Hace años se llamó así a los carcinomas verrugosos localizados en otras regiones, ya sea sobre piel indemne o desarrollados sobre cicatrices postquemadura, por traumatismos, lupus tuberculoso, etc. Una localización en la que aun seguimos viendo esta "Papilomatosis cutis carcinoides" es la perimaleolar.



Figura 17. Epitelioma "cuniculatum" (Carcinoma verrugoso plantar). Masas exofíticas localizadas en planta del pies.

– *Condilomatosis gigante de Buschke-Lowenstein.* Los genitales tienen una parte cutánea (labios mayores, parte externa de los menores, prepucio, cuerpo del pene) donde puede aparecer o invadir secundariamente este carcinoma, que tiene aspecto de coliflor y que suele resolverse con mayor o menor facilidad dependiendo del tamaño (fig. 18).

d) *Carcinomas penetrantes y destructores.* En realidad suponen la etapa final de la mayoría de los anteriores dejados evolucionar espontáneamente durante años. Entonces se vuelven invasores y destruyen cuantas estructuras hallan a su paso (fascias, músculos, cartilago e incluso hueso) (fig. 19) metastatizando con mayor facilidad, sobre todo cuando proceden de mucosas dermopapilares, a los *ganglios linfáticos* regionales, que deben explorarse siempre. Menos veces se diseminan por vía hemática implantándose a gran distancia.

e) *Carcinomas espinocelulares de mucosas.* También puede brotar en mucosas dermopapilares, siendo más frecuentes en genitales externos: glande, surco balanoprepucial y vulva. Entonces suele tratarse de una pequeña placa rojo vivo, apenas palpable, de borde neto, superficie lisa, "velvética" y crecimiento excéntrico muy lento "en mancha de aceite": la *eritroplasia de Queyrat*, que en la mujer a veces es difusa y bilateral.

e1) *Carcinomas espinocelulares de la mucosa bucal: Papilomatosis oral florida (carcinoma verrugoso de la cavidad bucal, c. verrugoso pan-oral).* Es la forma del carcinoma verrugoso localizado en la mucosa oral. Se caracteriza por presentarse como elevaciones vegetantes y/o verrugosas, rosa-



Figura 18. Condilomatosis gigante de Buschke-Lowenstein.



Figura 19. Carcinoma espinocelular. Forma penetrante y destructura.

das, a veces cubiertas por pseudomembranas amarillentas, que confluyen lentamente y llegan a interesar la casi totalidad de la mucosa endobucal, y labios. Predomina en adultos y en ancianos evolucionando con una cronicidad exasperante³⁵.

e2) *Carcinomas espinocelulares de genitales y ano:* También pueden observarse en estas localizaciones carcinomas ulcerados o vegetantes. Las formas vegetantes frecuentemente presentan zonas necróticas que se ulceran e infectan secundariamente. Los carcinomas de pene suponen en EE.UU. el 0,4-0,6% de todos los tumores malignos en hombres, mientras que en Africa llegan al 10-20%³⁶. Al menos el 95% de los tumores malignos del pene son carcinomas espinocelulares. En la mucosa vulvar suelen presentarse también carcinomas que pueden ser exofíticos o exoendofíticos. Estos últimos, los más frecuentes, se presentan como masas sólidas, redondeadas, duras, de bordes mal delimitados, a menudo ulceradas y casi siempre sobreinfectadas³⁷. También hay formas de carcinoma espinocelular *in situ*, en todo semejante a la enfermedad de Bowen cutánea, y otras de carcinoma verrugoso.

Condilomatosis gigante de Buschke-Lowenstein (carcinoma verrugoso anogenital). Más frecuente en glande y prepucio de varones no circuncidados, se caracteriza por proliferaciones papilomatosas semejantes a una "coliflor" difíciles de distinguir de los grandes condilomas acuminados, por lo que recibieron el nombre inadecuado de "condilomatosis gigante"²⁷. Crecen sin cesar en superficie y profundidad llegando a constituir enormes tumoraciones vegetantes o rugosas, y también invadir tejidos subyacentes, destruyéndolos. Los pacientes suelen presentar historia de balanitis, ulceración o fimosis. Pueden igualmente aparecer en mujeres en el área vulvar e incluso perigenital³⁸.

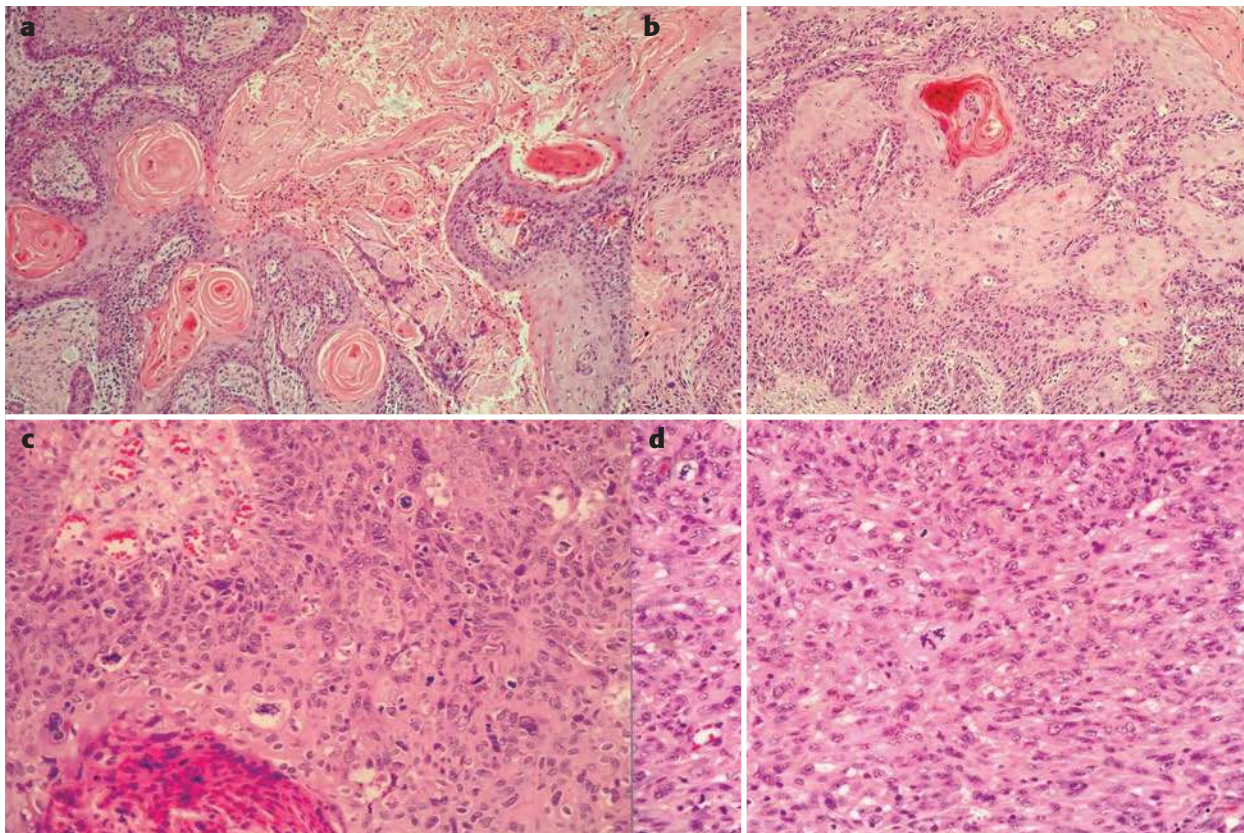


Figura 20. Grados de Broder: a) Bien diferenciado. b) Moderadamente diferenciado. c) Poco diferenciado. d) Indiferenciado.

– *Dermatopatología.* En los carcinomas espinocelulares en pleno desarrollo, la neoformación epitelial rompe la membrana basal e invade la dermis subyacente y otros tejidos. Está compuesta por una mezcla desordenada de células más o menos atípicas con tamaño y forma diversos, alteración de desmosomas, hiperplasia e hiper cromasia nuclear, mitosis atípicas y tendencia a la queratinización aislada. Así, el aspecto del tumor varía según el grado de diferenciación: en las formas donde es mayor las células forman capas concéntricas queratinizadas (“globos” córneos generalmente paraqueratósicos), mientras que a medida que la malignidad tumoral aumenta sucede lo contrario, son cada vez más numerosos los elementos atípicos y en mitosis, y mayor la profundidad alcanzada.

Conjugando estas alteraciones es posible valorar los carcinomas espinocelulares en cuatro grados de malignidad, conocidos como “grados de Broders”: Grado I: menos del 25 % de células atípicas y en mitosis, Grado II: entre 25% y 50%. Grado III: del 50% al 75%, y Grado IV: más del 75%. Valorando, además, el comportamiento del estroma, la neoformación vascular, y la intensidad y calidad de la reacción inflamatoria, es posible establecer un juicio pronóstico.

Algunos autores piensan que, como los carcinomas son progresivos con variaciones entre las distintas zonas del tumor y niveles de invasión, puede haber problemas debidos al factor personal de interpretación, y aunque estas dificultades se resolverían examinando numerosos campos, graduando siempre al máximo y a la mayor profundidad, al final siempre acabaríamos dictaminando grado I-II, II-III o III-IV. Por ello parece lógica la tendencia actual a considerar carcinomas “bien diferenciados” los que hubiéramos dictaminado como “grados I-II”, “moderadamente diferenciados” los II-III, y “mal diferenciados” los III-IV (fig. 20a, b, c, d). Otro aspecto a considerar es el comporta-

miento del estroma y la reacción inflamatoria pues expresan la capacidad defensiva del corion ya que cuanto más maligno es el tumor, menor es la estroma-reacción.

Algunas formas histológicas requieren ser individualizadas. En primer lugar el *carcinoma espinocelular pseudoglandular disqueratósico* (adenocarcinoma de Lever) donde predominan las células disqueratósicas que se disocian entre sí quedando hendiduras e imágenes tubuliformes acantolíticas. Suele proceder de un queratoma actínico de estructura similar. Precisamente en este hecho se basa Ackerman para indicar que los queratomas actínicos son carcinomas intraepidérmicos¹.

El *carcinoma bowenoide* presenta características citológicas semejantes a la enfermedad de Bowen, pero por lo general es muy infiltrante e invasor. El riesgo de metástasis es considerable.

Los *carcinomas verrugosos* precisan de una biopsia amplia y profunda. Están constituidos por voluminosos lóbulos neoplásicos bien diferenciados que, sin embargo, desplazan más que invaden los tejidos donde se desarrollan aunque ocasionalmente puedan observarse atipias considerables.

El *carcinoma de células fusiformes* consta de células alargadas, casi siempre muy anaplásicas, que se disponen en fascículos entrecruzados, espiroideos o radiales y debe distinguirse de melanomas malignos amelanóticos, sarcomas y del fibroxantoma atípico cuando existen elementos gigantes multinucleados.

– *Diagnóstico.* Para orientar la conducta terapéutica ulterior es muy útil clasificarlos según el método TNM, bien conocido.

Siempre hay que tener presente la *hiperplasia pseudocarcinomatosa* que se desarrolla en el borde de heridas y úlceras tórpidas, granulomas crónicos (piodermitis vegetante, micosis

profunda...) y basaliomas de larga evolución. Histológicamente semeja un carcinoma grado I-II, pero faltan imágenes de atipia celular y mitosis. En estas circunstancias hay que repetir las biopsias y agotar las posibilidades de correlación clínico-histológica.

– *Evolución.* Los carcinomas de células escamosas metastatizan fundamentalmente vía linfática a los ganglios regionales que, en caso de que localicen en cuero cabelludo, son submaxilares y yugulares, los de tronco y extremidades superiores en axilas, los de extremidades inferiores en regiones inguinales, pero la incidencia de tal posibilidad es muy variable según el tipo clinicohistológico y circunstancias determinantes. Así, en los tumores muy precoces, diferenciados y poco infiltrantes, apenas hay riesgo; por el contrario, en aquellos de larga evolución, desarrollados a expensas de formas superficiales o *in situ* tipo Bowen, sobre radiodermatitis crónicas distróficas tardías, úlceras crónicas, etc., o *de novo*, con aspecto muy inflamatorio, si además son penetrantes, destructores y/o han sido tratados sin éxito previamente, las posibilidades son mucho mayores y ensombrecen el pronóstico. En cualquier caso las metástasis aparecen después de un tiempo variable y exigen control riguroso de los pacientes después de tratarlos para evitar situaciones extremas que puedan llevar a la muerte por rotura de grandes vasos, por ejemplo.

Las metástasis ganglionares deben distinguirse de las adenopatías inflamatorias, muy frecuentes en carcinomas ulcerados con infección secundaria, hecho no siempre fácil que obliga a esforzarse al máximo. Estas últimas son, en general, dolorosas, precoces, mal delimitadas, eventualmente congestiva e involucionan después de tratamiento antibiótico y antiinflamatorio.

– *Tratamiento.* Desde hace muchos años, aceptamos dos afirmaciones: “El mejor tratamiento del cáncer es el del precáncer” y “los carcinomas espinocelulares se curan siempre que se establezca diagnóstico precoz y se elija y realice el procedimiento correcto en cada caso”.

Sobre esta segunda cuestión es conveniente insistir. Los espinoliomas son susceptibles de curar mediante distintos procedimientos, todos los cuales pretenden la destrucción o eliminación completa de las células neoplásicas respetando las sanas circundantes. La elección dependerá de las características del tumor, topografía, presencia de metástasis, tratamientos previos, estado del paciente y técnica que mejor realice el dermatólogo.

No somos partidarios de utilizar en los CE la electrodesecación ni la criocirugía, salvo en casos excepcionales y con fines paliativos. Consideramos que la terapéutica de elección es la cirugía convencional, cuando las condiciones del tumor y paciente lo permitan, ya que logra casi siempre eliminar por completo el tumor con margen indemne suficiente y permite la reconstrucción inmediata de la superficie cruenta por cierre directo de los bordes previo despegamiento o mediante colgajos locales o injertos. Los tumores ulcerados, ulcerovegetantes, con infección secundaria y/o sangrantes pueden requerir extirpación con electrobisturí y recorte del borde coagulado antes de suturar mediante la técnica reconstructiva que proceda. La cirugía micrográfica de Mohs parece adecuada para carcinomas muy extensos y de topografía tal que los métodos quirúrgicos convencionales motivarían enormes mutilaciones difíciles de resolver.

En cuanto a la primera afirmación, que se mantiene como novedad: “el mejor tratamiento del cáncer es el del precáncer”, debemos recordar que “el mejor tratamiento de los carci-

nomas es el de las queratosis actínicas previas” y paradójicamente, uno de los mejores tratamientos para queratosis actínicas cuando están formando parte del “campo de cancerización” es la terapia fotodinámica³⁹⁻⁴¹.

Cuestión inexcusable en los carcinomas espinocelulares es la exploración y tratamiento de las metástasis ganglionares regionales. No somos partidarios de efectuar la exéresis del tumor y de las metástasis en el mismo acto operatorio, preferimos esperar unas tres semanas y pedir antes un estudio de imagen en bloque sólo cuando clínicamente se impone. Es decir, cuando hay adenopatías palpables atribuidas a invasión por el tumor. La disección ganglionar correspondiente puede realizarse de forma simultánea a la exéresis del tumor, o sucesivamente, al cabo de tres semanas⁴². Sin embargo, no hay que olvidar que los CE se benefician del empleo de la radioterapia ya que son *radiosensibles*. Puede emplearse como tratamiento de entrada en pacientes que se nieguen a ser tratados quirúrgicamente, o en personas de edad avanzada con problemas de índole general y riesgo de anestesia local o general, utilizando dosis fraccionadas de 400 r/día, 2-3 veces en semana, sin superar los 1.000 r semanales, hasta alcanzar una dosis total de 4.000-5.200 r. Si se desea utilizar combinada con cirugía, para mayor seguridad, deberá emplearse siempre después, nunca antes ya que provoca una importante fibrosis del tejido. En ancianos, además, el problema de radiodermatitis crónicas tardías apenas se plantea⁴.

Y para terminar, unas palabras sobre el tratamiento médico de los carcinomas ya que también se está utilizando recientemente la terapia fotodinámica con metil-amino-levulinato (Metvix[®]), para tratamiento de enfermedad de Bowen⁴³ e incluso otros carcinomas bien diferenciados pero no se recomienda en invasivos especialmente mal diferenciados⁴⁴. La quimioterapia es sólo una opción para cuando hay metástasis inoperables. Se han utilizado cis-platino y doxorubicina, cis-platino, 5-fluorouracilo y bleomicina, e incluso retinoides.

• *Factores de riesgo para recidivas.* Los carcinomas pueden localizar en áreas de alto, medio o bajo riesgo, pero incluso en estas últimas pueden presentar riesgo de recidiva en relación con el tamaño⁴⁵. Son áreas de alto riesgo de recidivas la parte central de la cara (región periorbitaria, párpados, cejas, nariz, labios, mentón, mandíbula), las regiones pre y postauriculares, genitales, manos y pies. Son de mediano riesgo las mejillas, cuello, frente y cuero cabelludo. Y son de bajo riesgo el tronco y las extremidades. Pero cuando el tamaño es igual o mayor de 20 mm estas áreas tienen también alto riesgo de recidivas. También son signos de mal pronóstico el que los bordes estén mal definidos, que crezca rápidamente, que tenga sintomatología neurológica como parestesias, parálisis o dolor, o que histológicamente esté mal diferenciado o con afectación perivascular o perineural⁴⁵.

III. CARCINOMAS BASOCELULARES (CARCINOMAS DE CÉLULAS BASALES. CCB)

Descritos por Jacob en 1807, los carcinomas basocelulares o “carcinomas de células basales” (CCB), son tumores malignos derivados del folículo piloso, concretamente del germen piloso, que hace años lo denominábamos “epitelioma basocelular” o “basalioma” para no darle al paciente la sensación de que presentaba un tumor tan maligno como el que puede definirse con el término “carcinoma”⁴⁶⁻⁴⁸. Fue un error, pues muchos de los médicos que hemos formado en nuestras

aulas han sido los primeros en creer que los carcinomas de células basales (CCB) no tenían mucha importancia y que se podían tratar como tumores benignos, si es que era necesario tratarlos, e incluso esperar a intervenirlos tanto tiempo como con cualquier neoformación no maligna. Lo anterior ha traído como consecuencia que estemos encontrándonos en el momento actual con ingente cantidad de basaliomas terebrantes en situaciones límites, imposibles de controlar ni siquiera con cirugía de Mohs. Como indican McGibbon y McKee⁴⁹, el único término aceptable en el momento actual es el de carcinoma, pues aunque este tumor metastatiza excepcionalmente, ya que sólo hay descritos 45 CCB que metastatizan a los ganglios linfáticos y el 42% al pulmón^{50,51}, los CCB son capaces de destruir gran cantidad de tejido, especialmente aquellos que se localizan en la cara ya que pueden erosionar la nariz o la órbita y extenderse al cerebro.

– *Incidencia.* En caucásicos es muy variable estimándose que afecta entre 20-110 por cada 100.000 habitantes⁵². En general los CCB son los tumores malignos más frecuentes que se observan en consulta al suponer un 5%. Surgen, generalmente, a partir de los cuarenta y cinco años y son más frecuentes en varones que en mujeres en proporción 2-3/1. En EE.UU. hay unos 800.000 casos nuevos al año y en España se estiman unos 21.400 con un incremento anual de 3-8%. Predominan en adultos con topografía preferente en la cara y evolucionan durante años llegando a producir extensas destrucciones e incluso la muerte. En el trabajo, publicado en la Universidad de Miami, efectuado en un grupo de pacientes de 40-70 años, procedentes de EE.UU., Australia, Alemania y España, viendo el número de carcinomas basocelulares que presentaban al consultar, el 88% de los pacientes españoles presentaron 1-2 basaliomas y la mayoría sabía que eran consecuencia del sol que habían recibido, en porcentajes muy similares a los australianos⁵³. Aunque no suelen observarse en mucosas dermopapilares, pueden afectarlas secundariamente. La localización cefálica no es habitual, ya que representa en nuestra estadística el 1,43% de los CCB que seleccionamos para cirugía de Mohs⁵⁴, y eso teniendo en cuenta que ésta es una de las localizaciones en la que la cirugía comprobada al microscopio es de elección.

– *Etiopatogenia.* El factor causal más importante es la exposición solar en sujetos predispuestos, concretamente las radiaciones ultravioleta solares B (290-320 nm)^{18,55}. Otros factores implicados en su etiopatogenia serían la radiación X, habiéndose demostrado que es tumor cutáneo maligno más frecuente postradiación⁵⁶, las vacunas, los traumatismos mecánicos, como los efectuados por agujas de acupuntura^{57,58}, situaciones de menor resistencia tegumentaria como las cicatrices quirúrgicas⁵⁹, crónicas⁶⁰ o eléctricas como las postcardioversión⁶¹, inmunosupresión, ingestión de arsénico, hidrocarburos policíclicos y clorofenoles, y presencia de nevo sebáceo de Jadassohn, que en su etapa III pueden degenerar hacia basalioma⁶², e incluso hay descritos casos excepcionales de queratosis seborreicas que han evolucionado a basaliomas⁶³. También se han demostrado *mutaciones genéticas* como las que causan las radiaciones UV.B en el gen supresor de tumores p53⁶⁴, que se observan en el 56% de los basaliomas. La activación del p53 supone una inducción de la apoptosis celular tumoral, hecho que se manifiesta clínicamente por la ulceración del tumor. Esta apoptosis ocurre en el 61% de los CCB localizados en zonas de exposición solar pero no en otras localizaciones. También hay mutaciones en el gen PTCH o

“gen parcheado”, que es el homólogo humano del gen parcheado de la *Drosophila*, que mapea en el cromosoma 9q22.3 y del que se comprueban más de 60 mutaciones diferentes en el síndrome del nevo basocelular de Gorlin⁶⁵. El gen PTCH1 codifica una proteína que funciona como un inhibidor de la vía de señales “hedgehog”. La mutación también está presente en CCB esporádicos debido a una mutación somática. Ambos genes, PTCH y p53, también se encuentran mutados en el xeroderma pigmentosum en el que, sin duda, hay una hipersensibilidad ultravioleta y tendencia tumoral.

El gen *bcl-2* produce otra proteína apoptótica que se expresa en los CCB, encontrándose muy elevada en los de lento crecimiento y no observándose en los invasores. La participación de otros oncogenes, como el H-ras y el K-ras, proto-oncogenes activadores o mutaciones no han sido suficientemente demostradas todavía. Actualmente se está considerando, y por ello se han hecho diferentes estudios, el papel de la *dieta* o del *tabaco* en la producción de carcinomas basocelulares. Precisamente basándose en que no hay justificación a la presencia de basaliomas en determinadas áreas que no se exponen a la luz solar, como antes señalamos, Davies y cols.⁶⁶ han efectuado un estudio para ver si la dieta grasa, que se sabe aumenta la sensibilidad de la piel al potencial carcinogénico de la luz solar, es capaz de aumentar el riesgo de presentar carcinomas basocelulares. Su conclusión es que si un aumento de la dieta grasa tiene algún efecto sobre el cáncer cutáneo no melanoma, desde luego no afecta a la presencia de basaliomas, aunque si que demostraron un efecto protector cuando se consume más vitamina E.

Y respecto al *tabaco* se han efectuado varias revisiones y no se ha encontrado que facilite la presencia de basaliomas en los fumadores⁶⁷; no obstante, parece que, debido al aumento del número de mastocitos peritumorales, favorece la presencia de carcinomas basocelulares de tipo esclerodermiforme o morfeiforme⁶⁸. Un reciente metaanálisis de varias bases de datos ha demostrado que fumar aumenta el riesgo de carcinomas espinocelulares cutáneos mientras que no se asocia a carcinomas basocelulares o melanomas⁶⁹.

– *Clínica.* Las formas clínicas, muy diversas, son variantes de dos tipos fundamentales: CCB planos y CCB perlados. Hay una forma especial que el es “tumor fibroepitelial de Pinkus”. La presencia de pigmento no justifica la individualización de otra forma de CCB ya que se trata de un epifenómeno que puede ocurrir en todas y cada una de las variantes clínicas de estos tumores y en especial en las superficiales y perladas. Las formas clínicas planas pueden ser eritematoides, pagetoides y esclerodermiformes o morfeiformes, y las perladas son simples, ulceradas (ulcus rodent), cicatriciales y ulcerovegetantes o terebrantes. Estas formas clínicas las señalamos en la tabla IV y pasamos a comentarlas:

Tabla IV. Carcinomas basocelulares. Clasificación

-
- a) CCB planos:**
- Eritematoides.
 - Pagetoides.
 - Esclerodermiformes o morfeiformes
- b) CCB perlados:**
- Simples.
 - Ulcerados (ulcus rodent).
 - Cicatriciales.
 - Ulcerovegetantes/cerebrantes.
- c) Tumor fibroepitelial de Pinkus**
-



Figura 21. Carcinoma basocelular perlado. Telangiectasias en superficie.

a) *CCB planos*. Consideramos CCB planos los que carecen de irregularidades en superficie, excepto mínimas elevaciones del contorno y algunas escamas, erosiones o costras. Cuando tienen aspecto eritematoso y aterciopelado lo llamamos "eritematoide". Y "pagetoide" si son de tonalidad grisácea y poseen erosiones y escamocostras. Estas formas planas localizan con frecuencia en el tronco. La otra modalidad plana es la "esclerodermiforme" o "morfeiforme". Se trata de una pequeña placa, casi nunca ulcerada, de aspecto y consistencia esclerosa, dura, y color blanco-amarillento que localiza con mayor frecuencia en la cara. Estas formas suelen localizar en cuero cabelludo y cuello, representando en algunas estadísticas el 97%.

b) *CCB perlados*. Son los más frecuentes pues corresponden casi al 95% de los CCB. Consisten en elevaciones neoplásicas al principio sesiles o algo pediculadas, puntiformes o lenticulares, translúcidas o congestivas, surcadas por telangiectasias, que confluyen en dispositivos caprichosos. Cuando se trata de una sola "perla" los denominamos perlados simples que, al proliferar, pueden adoptar aspecto pseudoquistico o moriforme (fig. 21). Conforme evolucionan, generalmente por un proceso de necrobiosis, se ulceran dando lugar a los CCB perlados-ulcerados o ulcerados. Si la ulceración es precoz y masiva, las perlas pueden pasar inadvertidas y desde muy pronto sólo se aprecia una "úlceras en sacabocados", característica del "ulcus rodent", poco frecuente y extraordinariamente agresivo y peligroso en determinadas localizaciones como canto interno y pirámide nasal (fig. 22). Por mecanismos biológicos del propio tumor y defensivos del estroma, los CCB ulcerados tienden a cicatrizar y, según predomine el componente cicatricial o el ulcerativo, se constituyen, respectivamente, los CCB perlados-cicatriciales y perlados-úlcerados. Entre las variantes ulceradas, el peor pronóstico corresponde, sin duda a las formas terebrantes o infiltrantes, a menudo localizadas en planos de soldadura embrionaria donde penetran con mayor facilidad alrededor de los vasos y nervios. Por último, estas formas, conforme avanzan, se transforman en ulcerovegetantes o terebrantes y son las que tienen mayor tendencia a metastatizar^{56,70}. El hecho de que sean frecuentes en cara y no en cuero cabelludo se debe a que, aunque el principal factor desencadenante de los CCB es la radiación actínica, no es el único factor de riesgo como ya hemos visto antes⁷¹. Cuando aparecen en cuero cabelludo son más frecuentes en hombres de más de 40 años, sin relación con alopecia ni con la luz solar⁷². Las formas terebrantes, metastati-



Figura 22. Ulcus rodent en pirámide nasal.

zantes e inoperables justifican la clasificación evolutiva de los basocelulares en 4 estadios (tabla V).

Tabla V. Estadios de los CCB

- Estadio I: tumor < 2 cm limitado a la piel.
- Estadio II: tumor > 2 cm limitado a la piel y tejido celular subcutáneo.
- Estadio III: invasión de tejidos circundantes: músculo, hueso, cartilago y tejido linfático.
- Estadio IV: metástasis a distancia (pulmón, hueso, etc.).

c) *Tumor fibroepitelial de Pinkus*. El tumor fibroepitelial de Pinkus es séstil o moriforme y suele localizar en el tronco por lo que su diagnóstico diferencial suele hacerse con la queratosis seborreica. Será el dictamen histológico el que definitivamente aporte el diagnóstico).

– *Dermatopatología*. Por regla general, en los CCB las células tumorales periféricas, que se disponen "en empalizada", son cilíndricas, largas, estrechas, con escaso citoplasma y amplio núcleo fuertemente basófilo. Las centrales son más pequeñas, redondas, ovales, poliédricas y fusiformes (fig. 23). El estudio inmunohistoquímico con distintas citoqueratinas confirmaría que los CCB proceden de la vaina epitelial externa folicular⁷⁵. Estos hechos se comprueban constantemente con el microscopio electrónico que revela, además, la presencia de hendiduras en la membrana basal peritumoral, hemidesmosomas en las células periféricas y desmosomas bien desarrollados en éstas y en las centrales.

A pesar de esta uniformidad, el peculiar comportamiento biológico de los CCB, y sus múltiples expresiones histológicas, sólo se comprende teniendo en cuenta los siguientes factores: modelo de crecimiento, modelo de diferenciación (posibilidades evolutivas), fenómenos degenerativos, comportamiento del estroma, reacción inflamatoria y epifenómenos, pero explicarlos excedería los criterios señalados para realizar esta monografía.

No obstante, si que deseamos llamar la atención a los "patrones de crecimiento" ya que no queremos dar la idea de que los CCB muestran exclusivamente el patrón de "empalizada" y son masas "sólidas", con pequeños o grandes lóbulos, y bien definidas que les haría fácilmente extirpables. Además

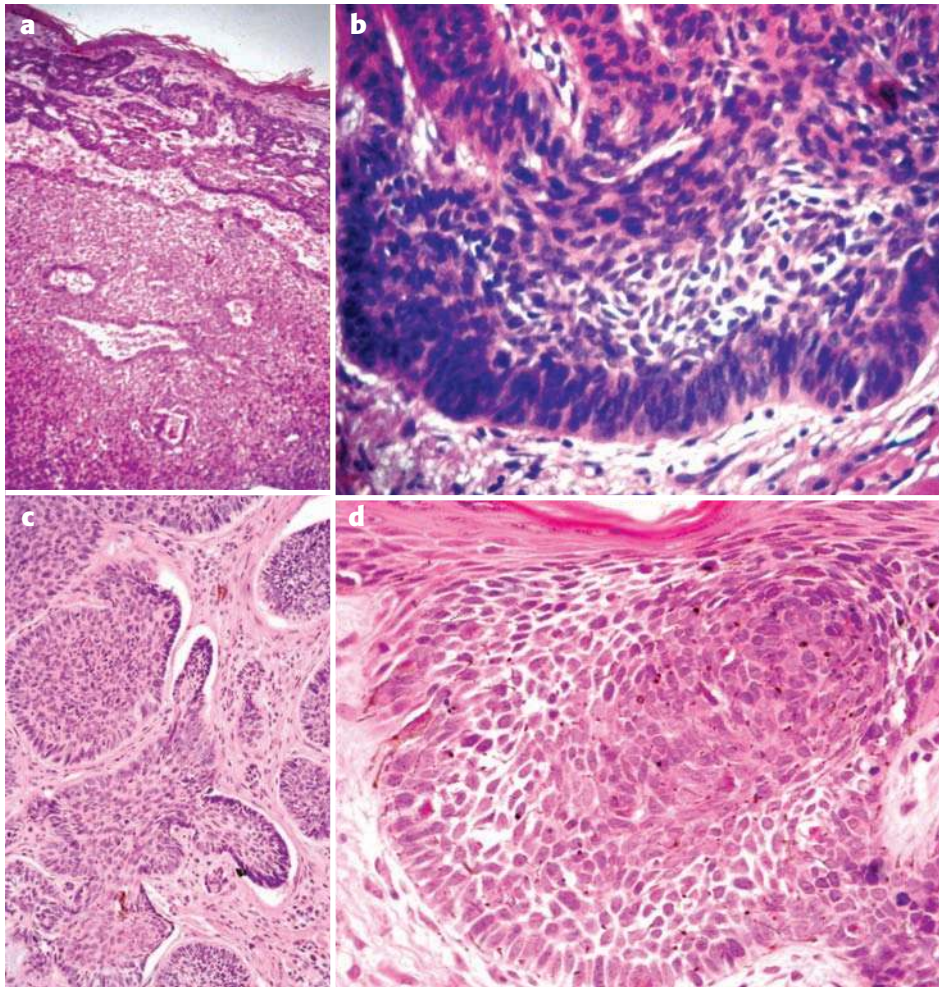


Figura 23. Carcinoma basocelular. Dermatopatología. a) Carcinoma basocelular con dos tipos de patrón histológico. En la parte superior se observa un carcinoma superficial multicéntrico con las típicas "yemas" y debajo un CCB nodular. b) Las células tumorales periféricas, que se disponen "en empalizada", son cilíndricas, largas, estrechas, con escaso citoplasma y amplio núcleo fuertemente basófilo. Las centrales son más pequeñas, redondas, ovales, poliédricas y fusiformes. c) Espacios vacíos peritumorales en basocelular pigmentado. d) Típica yema de carcinoma basocelular superficial con melanocitos dendríticos.

de este patrón nodular, la OMS considera los siguientes: superficial, micronodular, infiltrante, tipo fibroepitelial, con diferenciación anexial, basoescaamoso (CCB con diferenciación escamosa), queratósico (prominente formación de queratina), adenoide, quístico, morfeiforme, infundibuloquístico, pigmentado y otras variantes menos frecuentes como las de células claras, células granulares, etc.

El CCB nodular, compacto o noduloquístico, es el modelo más frecuente, pues representa cerca del 80% del total. La dermis está ocupada por densos cúmulos de pequeños o grandes lóbulos de células neoplásicas en los que las células se disponen en nidos sólidos que muestran la típica "empalizada periférica" y en el interior pueden observarse espacios quísticos dilatados y focos de queratinización de tipo tricolémico. El CCB infiltrante representa sólo el 10-15% y se caracteriza por cordones tumorales de grosor variable que se entrecruzan y dan imágenes "en encaje", morfeiformes o reticuladas, muy típicas. Otras veces son puntiformes, con imágenes estiloideas, extremadamente infiltrantes⁷⁴. Este patrón infiltrante guarda relación con las recidivas más que el hecho de que los márgenes de extirpación se encuentren afectados pues en el 50% de estos casos no se comprueba recidiva⁷⁵. En un reciente estudio, Jackson y cols.⁷⁶ aseguran que una biopsia diagnóstica de carcinoma basocelular con márgenes negativos no es predictiva de que se ha extirpado totalmente el tumor, mientras que en casos de carcinomas espinocelulares bien diferenciados o queratocantomas pueden considerarse extirpados.

El CCB superficial multicéntrico supone el 5% y consiste en múltiples "yemas" basalioides que surgen de la epidermis y varios focos de crecimiento independientes a la altura de las vainas foliculares externas. Con mucha frecuencia, mediante cortes seriados, se comprueba que dichos lóbulos son independientes entre sí, hecho que apoya el origen multicéntrico de los basaliomas. No obstante, es habitual encontrar patrones mixtos.

Es necesario puntualizar algunas características de los CCB menos frecuentes. Existen CCB indiferenciados o "desdiferenciados" que presentan áreas de aspecto "sarcomatoide"⁷⁷. Los CCB con patrón adenoide suelen presentar un crecimiento reticulado y contener mucinas en el estroma. Los CCB metatípicos o "carcinomas basoescaamosos", que suele aparecer en las zonas de conjunción cutaneomucosa, son CCB que presentan áreas de diferenciación escamosa, con células de citoplasma eosinófilo y pleomorfismo nuclear. No debe confundirse con el llamado CCB queratósico que presenta un patrón nodular habitual con quistes con queratina, de tipo infundibular o tricolemal. Hay que recordar que la diferenciación folicular también puede observarse en el fibroepitelioma y en el infundíbulo-quístico⁷⁸. Por último, hay que mencionar el "linfadenoma cutáneo" descrito por Santa Cruz⁷⁹ del que recientemente se ha señalado que se trataría de un CCB con un importante componente inflamatorio y una posible diferenciación pilar o ecrina⁸⁰. Además no es infrecuente observar fenómenos degenerativos: atrofia estelar, necrobiosis celular

por apoptosis, lagunas o hendiduras peritumorales y, ya más excepcionalmente, degeneración hialina y granulosa.

El *comportamiento del estroma* también es importante, observándose, en ocasiones, fibras elásticas neoformadas, neogénesis de colágeno, abundantes fibroblastos, focos de calcificación, cúmulo de amiloide y degeneración cilindromatosa. Además, los carcinomas basocelulares elaboran un "factor angiogénico", que explica las numerosas telangiectasias visibles clínicamente, sobre todo en las formas perladas, y la gran vascularización que se comprueba a nivel histológico, fundamentalmente en los sólidos. Cuando el tumor rodea y engloba vasos de moderado calibre, facilita los fenómenos de trombosis que, a su vez, es responsable de la necrosis del estroma contribuyendo a la formación de cavidades quísticas^{56,81}. Por tanto, las cavidades en los basaliomas se deben a alteraciones del propio parénquima tumoral y del estroma. La reacción inflamatoria es muy variable, y casi siempre a expensas de T-linfocitos y células plasmáticas que, junto con numerosos mastocitos, se hallan en proporción desigual⁸⁰. Expresa la situación local de defensa inmunológica.

En los basaliomas pigmentados, al microscopio siempre se comprueba melanina dentro y fuera del parénquima tumoral, independientemente del tipo clínico y estructura histológica.

Cuando se revisan las piezas de CCB extirpadas en diferentes sesiones de cirugía micrográfica hay ocasiones en que se plantean dudas con la "*proliferación basaloide foliculocéntrica*" (PBF) que probablemente represente un crecimiento benigno de la protuberancia. Los criterios para diferenciar la PBF de los CCB son que la PBF se orienta verticalmente, tiene poca tendencia a diferenciarse, a degenerar o a proliferar, y que está rodeada de una prominente membrana basal y un estroma inalterado⁸¹. Sin embargo, el reciente uso del anticuerpo epitelial antihumano (*Ber-EP4*) ha demostrado ser más útil que la hematoxilina eosina para demostrar persistencias tumorales de CCB en los márgenes de extirpación⁸².

Por último, actualmente se piensa que la progresión de los CCB se debe a un proto-oncogen, el *bcl-2*⁸³. En efecto, utilizando el anticuerpo monoclonal anti-*bcl-2* se ha estudiado el papel de este oncogén en la apoptosis o "muerte celular programada" de los CCB, y se ha demostrado que todos los CCB expresan *bcl-2* citoplasmático por lo que se cree que la expansión de estos tumores guardaría relación con este proto-oncogén que evitaría la muerte celular programada, mecanismo de regeneración epidérmica y folicular. Además, el *bcl-2* se expresa en las células de la papila dérmica folicular durante las fases de catagen y telogen mientras que no se expresa, o la hace escasamente, en el bulbo, protuberancia y vaina epitelial externa⁸⁴. No obstante, probablemente no sea el único factor responsable de la expansión de los CCB aunque es un dato a tener en cuenta, especialmente porque no lo expresan los carcinomas espinocelulares mientras que sí lo hacen los melanomas y los nevos⁸⁵.

– *Diagnóstico*. Precisa conocerlos bien para diagnosticarlos precozmente y curarlos con los distintos procedimientos terapéuticos de que disponemos, principalmente cirugía. Lo anterior cobra más importancia con los CCB pigmentados.

En conjunto es fácil. Los rasgos morfológicos con presencia de "perlas" translúcidas o congestivas, lenticulares, hemisféricas, cubiertas de telangiectasias, aisladas o en dispositivos anulares, serpiginosos, de centro cicatricial y/o ulcerado, su evolución muy lenta e inicialmente asintomática, la topografía y ausencia de lesiones precancerosas son muy evocadoras. Sin embargo, las formas úlcero-vegetantes pueden confundirse fácilmente con carcinomas espinocelulares.

Los CCB pigmentados hay que distinguirlos minuciosamente de nevos pigmentocelulares y, sobre todo, de ciertos melanomas. La dermoscopia es actualmente una buena herramienta para ayudar al diagnóstico diferencial.

– *Síndromes relacionados*. Hay dos síndromes que están claramente relacionados con los CCB:

1. *Síndrome del nevo basocelular o síndrome de Gorlin y Goltz*. Caracterizado por la presencia de múltiples CCB desde edades juveniles, abundantes fibromas, milia superficiales y quistes profundos, lipomas y nevos pigmentocelulares comunes, quistes maxilares odontogénicos, malformaciones costales, cifoescoliosis, calcificaciones ectópicas, facies característica con protrusión frontoparietal, pliegues supraorbitarios muy acentuados, hipertelorismo, raíz nasal ancha y deprimida, y depresiones puntiformes (*pits*) palmoplantares. Puede acompañarse de fibromas ováricos y meduloblastoma cerebeloso⁶⁴. Es un proceso autosómico dominante con elevadísima penetrancia, que se beneficia del tratamiento quirúrgico combinado con etretinato⁸⁶. Aunque la actuación de la luz solar ayudaría a la presencia de CCB en estos pacientes, no es el único factor, lo que no quiere decir que estos pacientes no vayan a protegerse o evitar el sol; una prueba de ello es que de 9 pacientes negros con este síndrome sólo dos desarrollaron CCB^{87,88}.

2. *Síndrome de Bazex-Dupré-Christol*. También autosómico dominante y afectando a jóvenes, muestra asociación de múltiples CCB, atrofodermia folicular con orificios foliculares prominentes en el dorso de las manos, extremidades inferiores y espalda, milia e hipotricosis congénita.

– *Tratamiento*.

a) *Terapéutica quirúrgica*. Aunque la mayoría de los CCB podrían extirparse mediante la "*cirugía micrográfica de Mohs*" (CMM), en realidad no debemos generalizar tanto aunque eso sí, y desde el principio, hay que aclarar que la CMM es de elección en las formas clínicas esclerodermiformes, en las histológicas infiltrativas y multilobuladas, y en todos aquellos que hayan recidivado pues "el primer tratamiento debe ser el último"^{40,56,89,90}. La resistencia de los CCB a la quimio y radioterapia pudiera estar en relación con la expresión del proto-oncogén *bcl-2*. Sin embargo, no hay que caer en la tentación de tratar todos los CCB con CMM, ya que, según distintos parámetros, la técnica quirúrgica a emplear va a ser diferente. Por tanto, antes de decidir la técnica a realizar es necesario estudiar esos parámetros que van a ayudar a la elección, que son fundamentalmente cuatro: a) Localización. Como los CCB crecen de forma indolora en la cara y cuero cabelludo por ser zonas con planos de fusión ósea subyacente, se ha considerado siempre como uno de los parámetros más importantes a la hora de la elección de la CMM puesto que significa la importante probabilidad de la "extensión subclínica"⁹¹. b) Tamaño. Es un buen predictor de alto riesgo. Con CMM es posible observar como la tasas de curación se reducen conforme aumenta el tamaño de los tumores. Actualmente se admite que los CCB menores de 2 cm de diámetros tienen una tasa de curación del 98,8%; los que miden de 2 a 3 cm, del 98,6%; y los mayores de 3 cm del 90,5%. Pero quizás el mayor problema sea definir cuando un CCB es gigante; en la actualidad se considera como tal aquel que mide más de 10 cm de diámetro o que ocupa un área de 80 cm²⁹². c) Características

clínicas. Previamente hemos señalado que los tipos esclerodermiformes o morfeiformes son los de mayor riesgo. Además, el antiguo concepto de que los CCB eran tumores sin elementos precancerosos también está hoy en tela de juicio porque, como señalamos antes, hay casos indudables de CCB sobre queratosis seborreicas⁶². d) Subtipo histológico. Micronodular multicéntrico, infiltrativo y morfeiforme tienen una mayor incidencia de recidivas (18,6% a 33,3%) si se comparan con las formas sólidas y superficiales. Además, la extensión perineural puede ser especialmente problemática. Un tema que es conveniente recordar es el de las posibles persistencias tumorales después de electrocirugía⁹³ o escisiones como las del Mohs⁹⁴ pues no siempre que la biopsia indica márgenes afectos se comprueba la recidiva. Por ello se mantiene la duda de si el infiltrado inflamatorio es suficiente para impedir el desarrollo tumoral a partir de las persistencias^{95,96}. No entraremos en más detalles quirúrgico pues no es el objetivo de esta monografía.

b) *Terapéutica no quirúrgica*. El carcinoma basocelular ha sido uno de los primeros en que se ha podido aplicar terapéutica no quirúrgica⁹⁷. Hace años se empezó a utilizar interferón alfa (IFN- α) en el tratamiento de CCB pequeños, especialmente si no puede utilizarse la cirugía convencional. Se inyectaban en el interior del tumor 3 millones de UI tres veces por semana durante 3 semanas. Mediante inmunohistoquímica se ha demostrado que la inyección de IFN- α potencia la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T consiguiendo la regresión tumoral⁹⁸. Recientemente se ha recomendado el empleo de sulfato de bleomicina intralesional y la aplicación posterior de pulsos eléctricos. Esta técnica, conocida como "electroquimioterapia"⁹⁹ ha permitido resolver el 94% de CCB después de un sólo tratamiento. Pero también, dentro del tratamiento médico tenemos que comentar las dos terapéuticas más empleadas en la actualidad en CCB de cuero cabelludo, especialmente en personas ancianas. Nos referimos a la *terapia fotodinámica*, siempre después de curetaje¹⁰⁰⁻¹⁰⁵ y la aplicación de la *crema de imiquimod al 5%* que proporcionan resultados excelentes¹⁰⁶ especialmente en carcinomas basocelulares superficiales^{107,108}. En estos se aconseja utilizar imiquimod tres veces por semana durante 12 semanas, aunque algunos casos, no extensos, mejoran antes. Siempre habrá de efectuar biopsia pre, a los dos meses y al final, y efectuar seguimiento a largo plazo^{109,110}. La resistencia de los CCB a la quimioterapia y radioterapia pudiera estar en relación con la expresión del proto-oncogén *bcl-2*⁸³.

Recientemente, y en un corto periodo de tiempo, se han descubierto una amplia variedad de pequeñas moléculas que marcan diferentes miembros de la vía hedgehog. Varias Compañías Farmacéuticas han conseguido producir 35 drogas diferentes, la mayoría de ellas, ventisiete, inhibidoras de *smothered*, y dos de la proteína *sonic hedgehog* (SHH) y seis de Gli-1. Interesa el inhibidor de smothered, Vismodegib (GDC-0449) que a la dosis de 150 mg/día ha permitido observar algunas remisiones en carcinomas basocelulares metastásicos o localmente avanzados¹¹¹, y Erismodegib (LDE225) que se ha empleado en 4 ensayos vía oral y en 2 vía tópica¹¹². Aunque queda mucho por demostrar, es algo más que una esperanza para los casos localmente avanzados o metastásicos, inoperables, ya que así lo confirman los 119 pacientes tratados en diferentes Hospitales de EE.UU. con 150 mg/día durante una media de 5 meses y medio con respuestas objetivas en el 46,4% de CCB localmente avanzados y en el 30,8% de metastásicos¹¹³.

c) *Terapéutica quirúrgica en ancianos del cancer cutáneo no melanoma*. Delaney y cols.¹¹⁴ publicaron en el JAAD un trabajo sobre la mortalidad en ancianos de 90 años o más después de extirpación de un carcinoma no melanoma, indicando que el método quirúrgico más seguro es la cirugía de Mohs. Las características del tumor, tamaño del defecto, número de etapas necesarias para la extirpación completa del tumor con Mohs y tipo de cierre, no influyeron en la supervivencia. El único factor de riesgo indentificado fue el sexo, siendo la supervivencia mayor en mujeres. Pascual, Belinchón y Ramos¹¹⁵ hicieron el mismo estudio en 130 pacientes de 80 años, o de más edad, a fin de determinar los factores predictivos. La mayor causa de muerte fue la enfermedad neurológica avanzada, mientras que, con análisis univariante, se demostró que la edad, cierre con injertos y comorbilidades asociadas (medidas por el índice de Charlson) se relacionaron con un aumento de mortalidad. Aunque no hay información respecto al tratamiento óptimo del cancer cutáneo no melanoma en ancianos, algunos autores han demostrado que la cirugía es el método más seguro y eficaz en los ancianos.

IV. ADENOCARCINOMAS CUTÁNEO-MUCOSOS

Los adenocarcinomas primitivos de mucosas dermopapilares y piel proceden del epitelio excretosecretor de los respectivos anejos glandulares: salivales, sudoríparas ecrinas, apocrinas y sebáceas. Igual que los carcinomas espinocelulares, poseen alto grado de malignidad pues son infiltrantes, destructores, dan metástasis y suponen grave peligro para el enfermo. También son más frecuentes en ancianos, especialmente los tumores malignos de las glándulas apocrinas (excluido cáncer de mama) y sebáceas.

IV.1. Adenocarcinomas apocrinos

No son tan infrecuentes, especialmente los del pezón y areola mamaria; sin embargo, los de región perineal y axilas los comprobamos rara vez. Poseen gran capacidad invasora y metastatizan con rapidez.

- *Enfermedad de Paget del pezón y areola mamaria*. Descrita por Sir James Paget en 1874 como "... un tipo de eczema del pezón, seguido de un escirro que no parte de la piel enferma, sino de la glándula subyacente", fue individualizada después histológicamente de forma tan magistral que, años más tarde, Crocker pudo evocar la posibilidad de "enfermedad de Paget extramamaria" en una lesión de escroto.

- *Clínica*. Se desarrolla generalmente en mujeres y comienza por pequeñas escamocostras sobre una superficie exudativa, que al desprenderlas se reproducen enseguida. Hay discreto prurito o sensación de escozor y quemazón. Pronto se extiende hasta formar una placa de varios centímetros de diámetro, de bordes irregulares pero bien limitados, color rojogrisáceo o amarillento con erosiones, escamas y costras que recuerdan el eczema crónico impetiginizado y, aunque hay exudación serosa, es unilateral y sangra fácilmente (fig. 24). En ocasiones, el rascado o la aplicación intempestiva de medicamentos locales, acentúa el aspecto "eczematoide". Además, hay pequeñas ulceraciones de bordes irregulares y la evolución es de cronicidad exasperante. La palpación revela leve infiltración papirácea¹⁸.



Figura 24. Enfermedad de Paget del pezón y areola mamaria.

En estas circunstancias es obligado excluir o confirmar por todos los medios necesarios una neoplasia subyacente que, a menudo de pequeño volumen, se traduce clínicamente en menos del 50% de casos. Al cabo de algunos meses el pezón se retrae, se "borra", y en plazo variable, se desarrolla un cáncer invasor con metástasis.

– *Dermatopatología.* El estudio histológico es imprescindible y aconsejamos efectuarlo con una biopsia fusiforme amplia que incluya pezón y areola mamaria. Su estudio revela desde el comienzo un carcinoma *in situ* de los conductos galactóforos cerca de la desembocadura, que después se extiende hasta la epidermis donde causa modificaciones difusas o "en nidos". En etapas posteriores rompe la pared de los conductos e invade el tejido conjuntivo periglandular.

En los conductos galactóforos y epidermis se observan las llamadas "células de Paget", de gran tamaño, sensiblemente mayores que las malpighianas adyacentes, desprovistas de tonofibrillas y rodeadas por hendiduras que proporcionan un aspecto pseudoacinoso. El citoplasma, redondeado y pálido, es mucicarminófilo, azul Alcian y PAS+ diastasa resistente. El núcleo, grande, pálido y vesiculoso, con frecuencia aparece irregular, monstruoso, hiperromático y contiene voluminosos nucléolos. En dermis superficial se hallan infiltrados inflamatorios crónicos, vasodilatación y edema, tanto mayores cuanto más intensa es la participación epidérmica. También suele haber fibroesclerosis perigalactofórica. La pieza de mastectomía debe estudiarse por el método de Haagensen mediante cortes seriados perpendiculares a los conductos galactóforos; es decir, paralelos a la piel. De este modo se confirma el carcinoma intragalactóforo superior inicial y, en los cortes profundos, el tumor infiltrante por ruptura parietal de un galactóforo intralobular. El aspecto es semejante en las metástasis ganglionares.

El estudio mediante anticuerpos monoclonales (antígeno carcinoembrionario) ha desvelado de forma irrefutable que las células de Paget epidérmicas proceden, por emigración intraepitelial centrífuga, de los conductos galactóforos inicialmente afectos. En suma, un auténtico modelo de metástasis por contigüidad.

– *Diagnóstico.* Hay que excluir diversos procesos más o menos frecuentes. En primer lugar el *eczema areolar*, sobre todo en la mujer embarazada y durante la lactancia, que es bilateral, de límites imprecisos y muy pruriginoso. Las *fisuras areolares*, en circunstancias semejantes, son muy diferentes. El *carcinoma basocelular pagetoide* es excepcional en esta localización y el hallazgo de perlas periféricas permite diferen-

ciarlo. La *dermatitis atópica* puede presentar un cuadro de eczema, en cualquier edad, aunque suele ser bilateral.

La *papilomatosis ductal subareolar (papilomatosis benigna del pezón)*, consiste en un nódulo erosionado o ulcerado y elementos papilomatosos vegetantes que sangran con facilidad. También es unilateral. La histología semeja el hidradenoma vulvar y el siringocistoadenoma papilífero.

El *comedocarcinoma mamario* evoluciona con más rapidez y afecta mujeres más jóvenes. Se trata de un carcinoma intragalactóforo más profundo, con numerosas células mucíparas, que sólo invade el pezón y areola excepcionalmente.

– *Tratamiento.* Mastectomía simple y, eventualmente, las medidas quirúrgicas, fisio o quimioterápicas, etc. que procedan.

• *Enfermedad de Paget extramamaria.* Infrecuente, pero no excepcional, con predominio en la sexta década, la topografía corresponde a los territorios donde persisten glándulas sudoríparas apocrinas, sobre todo la región genitoperineal: vulva, zona perianal, pene, escroto y pubis. Las localizaciones axilares y palpebrales, a partir de las glándulas de Moll, son mucho menos frecuentes. Hay descritas formas multicéntricas, con manifestaciones axilares y genitales simultáneas.

– *Clinica.* La localización vulvar, la más frecuente, tiene tres fases clínicas bien definidas: 1. subjetiva inicial, caracterizada sólo por prurito o quemazón, que no debe confundirse con vulvodinia; 2. objetiva inespecífica con lesiones eczematiformes o erosivas, eritematosas, de aspecto aterciopelado y de márgenes imprecisos, de extensión centrífuga, progresiva y lenta, "en mancha de aceite"; 3. objetiva específica con placas induradas, de bordes precisos, sobre la que pueden aparecer tumoraciones, a veces ulceradas (fig. 25)¹¹⁶. Lógicamente debe diagnosticarse en la etapa subjetiva inicial. La localización mucosa, toma un aspecto "pseudoeitroplásico" con edema subyacente e islotes blanquecinos sobre la placa. Hay una modalidad peculiar, semejante a la enfermedad de Bowen: la forma *difusa, en sábana*, que sobrepasa ampliamente la superficie pubiana e inguinoescrotal. Hay que determinar la extensión locoregional por tacto vaginal, examen con espéculo y frotis cérvico-vaginales, cistoscopia o uretrografía, tacto rectal, anoscopia y, siempre, minuciosa exploración de los ganglios regionales. Las localizaciones perianales son, con frecuencia, cutáneo-mucosas, vegetantes o pseudofistulosas desprendiendo una sustancia gelatinosa mucípara. Cuando se comprueba un carcinoma subyacente, casi siempre es de naturaleza coloide. Otro cuadro peculiar es la "triple enferme-



Figura 25. Enfermedad de Paget extramamaria de localización vulvar.

dad de Paget extramamaria" caracterizada por la presencia de enfermedad de Paget en genitales y ambas axilas. Aunque sólo hay 25 casos publicados, su existencia exige control de las otras zonas con posibilidades de presentar una enfermedad de Paget extramamaria¹¹⁷.

– *Dermatopatología*. El aspecto es muy semejante al descrito antes, si bien las células de Paget son más numerosas entre los estratos profundos del epitelio determinando hendiduras pseudoacantolíticas o pseudoacinosas. Es posible encontrarlas en la vaina externa folicular y a nivel de los conductos excretores eccrinos. En la tercera parte de observaciones se ha comprobado un epiteloma apocrino subyacente, que equivale al carcinoma *in situ* intragalactóforo, y hay que investigarlo siempre. Los estudios histoquímicos demuestran que las células de Paget se marcan con la citoqueratinas 7, 8, 18 y 19 que son características de los epitelios simples y glandulares. La microscopía electrónica también refuerza la diferenciación glandular de la células de Paget¹¹⁷.

– *Diagnóstico*. No basta la exploración clínica para excluir, fundamentalmente, la enfermedad de Bowen y los melanomas malignos amelanóticos de extensión superficial. La confirmación requiere estudio histológico, a veces por múltiples biopsias excéntricas.

– *Tratamiento*. Amplia exéresis quirúrgica hasta hipodermis y gran margen clínicamente indemne en periferia. La reconstrucción suele ser muy compleja necesitando siempre de amplios colgajos procedentes de muslos¹¹⁸.

• *Carcinomas de las glándulas ceruminosas y de Moll*. Los primeros son excepcionales. Los segundos no difieren esencialmente de la enfermedad de Paget extramamaria.

IV.2. Tumores malignos derivados de la glándula sebácea

• *Adenocarcinoma sebáceo (CS)*. Son tumores derivados del epitelio anexial de la glándula sebácea que poseen aspecto clínico variado e impreciso con notable capacidad invasora y metastatizante, hechos que condicionan el pronóstico y urgencia terapéutica y obligan a conocerlo bien, a pesar de su escasa frecuencia.

– *Clínica*. Son muy poco frecuentes pues representan entre el 0,2% y el 0,4% de los cánceres cutáneos¹¹⁹. El 75% son perioculares ya que proceden de las glándulas de Meibomio, de Zeis, o de la carúncula en los párpados, representando el 0,2%-0,8% de todos los tumores palpebrales y el 1%-5,5% de los malignos perioculares. Ocurren sobre piel sana, con dermatitis actínica crónica, radiodermatitis, o brotan sobre enfermedad de Bowen. A veces integran con otros tumores de la misma estirpe un "síndrome paraneoplásico", fundamentalmente marcador de carcinomas viscerales, sería el "síndrome de Muir-Torre".

Su aspecto clínico es poco característico, por tanto el diagnóstico clínico es siempre presuntivo y hay todas las posibilidades. Desde pequeña elevación lisa o papilomatosa, apenas infiltrante y muy superficial, a voluminoso tumor sésil, cupuliforme, pediculado, sólido, ulcerado o ulcerovegetante, fungoso, con bordes policíclicos, lobulados, duros, de tonalidad pardomarrillenta muy sugestiva, o rojizos, violáceos, telangiectásicos y

sangrantes. Aunque se indica que no hay diferencia de sexo, en nuestra experiencia predominan en mujeres. Casi siempre únicos, se desarrollan en plena madurez, con frecuencia entre la quinta y séptima décadas, con edad media de presentación a los 63 años. El 25% de los CS extraoculares localizan cara, cuello y cuero cabelludo, tronco, extremidades¹²⁰, genitales externos, glándulas parótida y submandibular, cavidades como laringe o faringe y conducto auditivo externo.

De crecimiento lento, durante años, o veloz, en pocos meses, invaden y destruyen progresivamente los tejidos contiguos. Su gran malignidad se expresa también por metástasis precoces, vía linfática a los ganglios regionales, hemática a columna vertebral y cráneo fundamentalmente, o por recidivas *in situ*, a veces múltiples, después de exéresis limitadas. Hay el criterio general de que los carcinomas sebáceos palpebrales tienen un comportamiento biológico más agresivo y de peor pronóstico que en otras localizaciones.

– *Dermatopatología*. Es característica e inexcusable para establecer o confirmar el diagnóstico. Se trata de amplios lóbulos dermohipodérmicos sólidos o pseudoquisticos por necrobiosis central, o gruesos cordones infiltrantes sin conexión inicial con la epidermis de superficie, que pronto alcanzan y destruyen. En ocasiones los cúmulos tumorales esbozan disposición histotopográfica semejante a las glándulas sebáceas normales, disponiéndose alrededor de los folículos pilosos parcialmente destruidos por el marcado infundibulotropismo de las células cancerosas. Las atipias y pleomorfismo celular con aniso/poiquilocarinosis e hiper cromasia nuclear, mitosis, amitosis y elementos multinucleados a veces intravasculares, son la regla; sin embargo, puede haber buena diferenciación observándose glándulas sebáceas y ductos. Además, y como excepción a las neoplasias malignas cutáneas, los carcinomas sebáceos pueden orientarse verticalmente. Hay distintos patrones de crecimiento como escamoso, basalioide, adenoide, fusiforme y diferenciado. En cuanto a su diferenciación hay formas bien, medianamente o mal diferenciadas que, como en los carcinomas espinocelulares, algunos autores prefieren dividirlos en cuatro grados: I. Bien diferenciado, con citoplasma espumosa en todas las células. II. Grandes núcleos vacuolados y citoplasma espumoso en la mayoría de las células. III. Pequeño núcleo hiper cromática y poco citoplasma en la mayoría de las células. IV. Indiferenciado, con pequeño núcleo hiper cromático y escaso citoplasma. A menudo se aprecia hiperplasia pseudocarcinomatosa en la epidermis y folículos¹²¹. Las tinciones específicas (Sudan III-IV) demuestran lipidización centrípeta progresiva, que corrobora el microscopio electrónico confirmando la histogénesis. El aspecto histológico de las metástasis, ganglionares o no, es del todo comparable, e incluso más agresivo. Los carcinomas sebáceos no tienen expresión de receptores androgénicos.

– *Tratamiento*. Dado que la frecuencia de recidivas y metástasis determina mal pronóstico, es obligado realizar amplia escisión quirúrgica precoz, única forma de eliminar por completo el tumor en sus etapas iniciales, previniendo recidivas *in situ* y las reiteradas metástasis, habituales en los de topografía palpebral¹¹⁶.

REFERENCIAS

1. Ackerman AB. Respect at last for solar keratosis. *Dermatopathology: practical & Conceptual* 1997; 3: 101-3.
2. Hodak E, Jones RE, Ackerman AB. Solitary keratoacanthoma in a squamous-cell carcinoma: three examples with metastases. *Am J Dermatopath* 1993; 15: 332-42.

3. Fitzpatrick TB. The skin cancer cascade: From ozone depletion to melanoma. *J Dermatol* 1996; 28: 816-20.
4. Goldenberg A, Nguyen BT, Jiang SB. Knowledge, understanding, and use of preventive strategies against nonmelanoma skin cancer in healthy and immunosuppressed individuals undergoing Mohs surgery. *Dermatol Surg* 2014; 40: 93-100.
5. Camacho FM. Carcinoma espinocelular. Queratoacantoma. Carcinomas cutáneo-mucosos. En Conejo-Mir J, Moreno JC, Camacho F, eds. Manual de Dermatología. Madrid: Aula Médica Ed, 2010; pp. 1183-200.
6. Ruiz de Casas A, Camacho FM. Queratoacantoma subungueal. *Piel* 2005; 20: 290-2.
7. Sánchez Conejo-Mir J, Mazuecos J, Navas J, Camacho F. Queratoacantoma sobre injerto. Algunas consideraciones etiológicas sobre esta inusual localización. *Actas Dermosifiliogr* 1989; 80: 521-3.
8. Herrera Saval A. Queratoacantoma. *Monogr Dermatol* 2003; 16: 156-65.
9. Anzalona CL, Cohen PR. Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski. *Int J Dermatol* 2014; 53: 131-6.
10. Schwartz RA, Torre DP. The Muir-Torre syndrome: a 25-year retrospect. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 90-104.
11. Viviano E, Sorce M, Mantegna M. Solitary keratoacanthomas in immunocompetent patients: no detection of papillomavirus DNA by polymerase chain reaction. *New Microbiol* 2001; 24: 295-7.
12. Wieland U, Scola N, Stolte B, Stücker M, Sillinjg S, Kreuter A. No evidence for a causal role of Merkel cell polyomavirus in keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 41-6.
13. Sanchez Conejo-Mir J, Moreno JC, Camacho F. Cryosurgical treatment of profesional chronic radiodermatitis. *Dermatol Surg* 1997; 23: 483-6.
14. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: A study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 207-14.
15. García Bravo B, Sánchez Pedreño P, Rodríguez Pichardo A, Camacho F. Lichen sclerosus et atrophicus. A study of 76 cases and their relation to diabetes. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 482-5.
16. Camacho F, Navarro J, Moreno JC et al. Reconstructive treatment of the vulva. A new procedure. Experience of 23 cases over 4 years. *J Dermatol Surg Oncol* 1987; 13: 488-94.
17. Sánchez Conejo-Mir J, Pérez Bernal AM, Moreno Giménez JC, Camacho F. Follow-up of vermilionectomies: Evaluation of the technique. *J Dermatol Surg Oncol* 1986; 12: 180-4.
18. Camacho F, Moreno Nogueira JA. Cáncer de piel no melanoma. En Cortés-Funes H, Díaz-Rubio E, García-Conde J, Germà Lluch JR, Guillem Porta V, López López JJ, Moreno Nogueira JA, Pérez Manga G, eds. Oncología Médica. Madrid: Biblioteca Aula Médica Ed. 1999; 1105-31.
19. Stanganelli I, Argenziano G, Sera F, Blum A, Ozdemir F, Karaarsland IK et al. Dermoscopy of scalp tumours: a multi-centre study conducted by the international dermoscopy society. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 953-63.
20. Bachmann F, Buechner SA, Wernli M, Strelbel S, Erb P. Ultraviolet light downregulates CD95 ligand and Trail receptor expression facilitating actinic keratosis and squamous cell carcinoma formation. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 59-66.
21. Abarca JF, Casiccia CC, Zamorano FD. Increase in sunburns and photosensitivity disorders at the edge of the Antarctic ozone hole, Southern Chile, 1986-2000. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 193-9.
22. Lindelöf B, Sigurgeirsson B. PUVA and cancer: a case control study. *Br J Dermatol* 1993; 129: 39-41.
23. Lindelöf B, Krynitz B, Granath F, Ekbohm A. Burn injuries and skin cancer: A population-based cohort study. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 20-2.
24. Coronel Pérez IM, Rodríguez Pichardo A, García Bravo B, Rodríguez Rey EM, Camacho FM. El lupus eritematoso en la consulta de dermatología. *Med Cut Iber Lat Amer* 2008; 189-94.
25. Angeli-Bensson C, Koeppel MC, Jacquet P, Andrac L, Sayag J. Multiple squamous cell carcinomas of the scalp and chronic myeloid leukemia. *Dermatology* 1995; 191:321-2.
26. Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol* 2012; 148: 939-46.
27. Micali G, Innocenzi D, Nasca MR, Musumeci ML; Ferrá F, Greco M. Squamous cell carcinoma of the penis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 432-51.
28. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 911-4.
29. Powell J, Robson A, Cranston D, Wojnarowska F, Turner R. High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol* 2001; 145: 85-9.
30. Murata Y, Kumano K, takai T. Type 2 segmental manifestation of disseminated superficial porokeratosis showing a systematized pattern of involvement and pronounced cancer proneness. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 191-4.
31. Bosch RJ, Gallardo MA, Ruiz del Portal G, Sanchez P, Arce MF, Herrera E. Squamous cell carcinoma secondary to recessive dystrophic epidermolysis bullosa: report of eight tumours in four patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13: 198-204.
32. Christiano AM, Crollick J, Pincus S, Uitto J. Squamous cell carcinoma in a family with dominant dystrophic epidermolysis bullosa: a molecular genetic study. *Exp Dermatol* 1999; 8: 146-52.
33. Downs AMR, Ward KA, Peachey RDG. Subungual squamous cell carcinoma in Darier's disease. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22: 277-9.
34. Sanchez-Pedreño P, Camacho F. Carcinoma verrugoso. *Monogr Dermatol* 1997; 10: 178-84.
35. Grinspan D, Abulafia J. Oral florid papillomatosis "verrucous carcinoma". *Int J Dermatol* 1979; 18: 608-10.
36. English JC, Laws RA, Keough GC, Wilde JL, Foley JP, Elston DM. Dermatoses of the glans penis and prepuce. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 1-24.
37. Belardi MG, Di Paola GR, Vighi S, Gomez-Rueda-Leverone N. Neoplasias de la vulva y sus enfermedades precursoras. *Monogr Dermatol* 1993; 6: 258-94.
38. Moreno JC, Sánchez-Pedreño P, Camacho F. Carcinoma verrugoso vulvar. *Monogr Dermatol* 1993; 6: 304-10.
39. Wiegell SR, Wulf HG, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Gerritsen M-JP, Gilaberte Y, Calzavara-Pinton P, Morton CA, Sidoroff A, Braathen LR. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 673-9.
40. Morton CA. Can photodynamic therapy reverse the signs of photoageing and field cancerization? *Br J Dermatol* 2012; 167: 2.
41. Braathen LR, Morton CA, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Gerritsen MJP, Gilaberte Y, Calzavara-Pinton P, Sidoroff A, Wulf HG, Szeimies R-M. Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eus Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1063-6.
42. Camacho F, Serrano S. Cirugía complementaria. Disección ganglionar. En Camacho F, Dulanto F, eds.; Cirugía dermatológica. Madrid: Grupo Aula Médica Ed, 1995; pp. 691-703.
43. Fantini F, Greco A, Cesinaro AM, Surrenti T, Peris K, Vaschieri C, Marconi A, Giannetti A, Pincelli C. Pathologic changes after photodynamic therapy for basal cell carcinoma and Bowen disease. *Arch Dermatol* 2008; 144: 186-94.
44. Calzavara PG, Ventutini M, Sala R, Capezzer R, Parrinello G, Specchis C, Zane C. Methylaminolaevulinate-based photodynamic therapy of Bowen's disease and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008; 159: 137-44.
45. Miller SJ. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines of care for nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg* 2000; 26: 289-92.
46. Ackerman AB, De Viragh PA, Chongchitnant N. Neoplasms with follicular differentiation. Philadelphia. Lea & Febiger Ed, 1993.
47. Mehregan AH, Hashimoto K. Pinkus' Guide to Dermatohistopathology. 5ª ed. Norwalk. Appleton & Lange Ed, 1991; 438.
48. Ackerman BA, Reddy VB, Soyer PH. Neoplasm with follicular differentiation. New York: Ardor Scribendi Ed, 2001; 1109.
49. Camacho FM, Ríos-Martín JJ. Alopecias en tumores del cuero cabelludo. En Camacho FM, Tosti A, Randall VA, Price VH, eds. Montagna. Tricología. Enfermedades del folículo pilosebáceo. Madrid: Aula Médica Ed, 2013: 936-90.

50. Conejo-Mir J, Molina-Ruiz AM. Carcinoma basocelular. En Conejo-Mir J, Moreno JC, Camacho F, eds. Manual de Dermatología. Madrid: Aula Médica Ed, 2010; 1165-82.
51. Snow SN, Sahl W, Lo JS, Mohs FE, Warner T, Dekkinga JA, Fayzi J. Metastatic basal cell carcinoma: Report of five cases. *Cancer* 1994; 73: 328-35.
52. Argila D, Ortiz P, Guerra A, Iglesias L. Tumores epidérmicos y metástasis cutáneas. En Iglesias L. ed. Dermatología Geriátrica. Madrid, Aula Médica Ed, 1997; 267-301.
53. Berman B. Basal cell carcinoma and actinic keratoses: patient's perception of their disease and current treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001; 40: 573-6.
54. Sánchez Conejo-Mir J. Cirugía controlada al microscopio. Evaluación terapéutica de cáncer cutáneo no melanoma. Tesis Doctoral. Sevilla, 1986.
55. Foote JA, Harris RB, Giuliano AR, Roe DJ, Moon TE, Cartmel B, Alberts DS. Predictors for cutaneous basal and squamous-cell carcinoma among actinically damaged adults. *Int J Cancer* 2001; 95: 7-11.
56. Cuperus E, Leguit R, Albrechts M, Toonstra J. Post radiation skin tumors: basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and angiosarcomas. A review of this late effect of radiotherapy. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 749-57.
57. Camacho F. Carcinomas de piel en el anciano. En Pérez Manga G, ed. On cología Geriátrica. Madrid: Grupo Aula Médica Ed. 2001; 307-54.
58. Brouard M, Kaya G, Vecchietti G, Chavaz P, Harms M. Basal cell carcinoma of the earlobe after auricular acupuncture. *Dermatology* 2002; 204: 142-4.
59. Jorquera E, Moreno JC, Díaz-Cano SJ, Rodríguez-Adrados F, Camacho F. Basal cell carcinoma arising in a surgical scar: reconstructive surgical treatment. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 12: 846-7.
60. García Hernández MJ, Pérez Bernal AM, Camacho FM. Chronic leg ulcers: a manifestation of basal cell carcinoma. Surgical treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 513-4.
61. Camacho F, Mazuecos J, Rodríguez-Adrados F. Basal cell carcinoma arising in an electrical burn scar secondary to transthoracic cardioversion. *Dermatol Surg* 1999; 25: 151.
62. Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E. Tumors arising in nevus sebaceus: A study of 596 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 263-8.
63. Akasaka T, Kon S. Two cases of basal cell carcinoma arising in seborrheic keratosis. *J Dermatol* 1997; 24: 322-4.
64. Ratner D, Peacocke M, Zhang H, Ping XL, Tsou HC. UV-specific p53 and PTCH mutations in sporadic basal cell carcinoma of sun-exposed skin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 293-7.
65. Reifemberger J, Arnold N, Kiechle M, Reifemberger G, Hauschild A. Coincident PTCH and BRCA1 germline mutations in a patient with nevoid basal cell carcinoma syndrome and familial breast cancer. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 472-4.
66. Davies TW, Treasure FP, Welch AA, Day NE. Diet and basal cell skin cancer: results from the EPIC-Norfolk cohort. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1017-22.
67. Boyd AS, Shyr Y, King LE. Basal cell carcinoma in young women: An evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 706-9.
68. Erbagci Z, Erkilic S. Can smoking and/or occupational UV exposure have any role in the development of the morpheaform basal cell carcinoma? A critical role for peritumoral mast cells. *Int J Dermatol* 2002; 41: 275-8.
69. Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol* 2012; 148: 939-46.
70. MacKie RM. Skin Cancer. London: Martin Dunitz Ed, 1989.
71. Dhir A, Orengo I, Bruce S, Kollbusz RV, Alford E, Goldberg L. Basal cell carcinoma of the scalp of an Indian Patient. *Dermatol Surg* 1995; 21: 247-50.
72. Stanganelli I, Argenziano G, Sera F, Blum A, Ozdemir F, Karaarsland IK et al. Dermoscopy of scalp tumours: a multi-centre study conducted by the international dermoscopy society. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 953-63.
73. Asada M, Schaart F-M, De Almeida HL Jr, Korge B, Kurokawa I, Asada Y, Orfanos CE. Solid basal cell epithelioma (BCE) possibly originates from the outer root sheath of the hair. follicle. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993; 73: 286-92.
74. Moreno Giménez JC, Lerma E, Sánchez Conejo Mir J, Galera H, Camacho F. Estudio comparativo clinicohistológico entre los epitelomas basocelulares nodulares y ulcerosos. *Actas Dermosifiliogr* 1988; 79: 5-7.
75. Lázaro Santander R, Sánchez Ramos M, Contreras Rubio F: Carcinoma basocelular: factores predictivos de recidiva. *Med Cut Iber Lat Amer* 1995; 23: 183-6.
76. Jackson JE, Kelly B, Pettitt M, Uchida T, Wagner RF. Predictive value of margins in diagnostic biopsies of nonmelanoma skin cancers. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 122-7.
77. Gómez-Espejo C, Herrera-Saval A, Ríos-Martín JJ, Camacho-Martínez F. Basal cell carcinoma with sarcomatoid features (Sarcomatoid Carcinoma): Report of a case and review of the literature. *J Dermatol* 2003; 30: 543-9.
78. Fariña MC, Requena C, Requena L. Carcinoma basocelular con diferenciación folicular. *Monogr Dermatol* 2001; 14: 253-64.
79. Santa Cruz DJ, Barr RJ, Headington JT. Cutaneous lymphadenoma. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 101-10.
80. Alni F, Tomasini C, Pippione M: Cutaneous lymphadenoma. A basal cell carcinoma with unusual inflammatory reaction pattern? *Am J Pathol* 1993; 15: 353-7.
81. Leshin B, White WL. Folliculocentric basaloid proliferation. The bulge (der Wulst) revisited. *Arch Dermatol* 1990; 126: 900-6.
82. Kist D, Perkins W, Christ S, Zachary CH. Anti-human epithelial antigen (Ber-EP4) helps define basal cell carcinoma masked by inflammation. *Dermatol Surg* 1997; 23: 1067-70.
83. Morales-Ducret CRJ, Van de Rijn M, LeBrun DP, Smoller BR. bcl-2 expression in primary malignancies on the skin. *Arch Dermatol* 1995; 131: 909-12.
84. Norris DA. Differential control of cell death in the skin. *Arch Dermatol* 1995; 131: 945-8.
85. Morales-Ducret CRJ, Van de Rijn M, Smoller BR. bcl-2 expression in melanocytic nevi. Insights into the biology of dermal maturation. *Arch Dermatol* 1995; 131: 915-8.
86. Sánchez Conejo Mir J, Camacho F. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: Combined etretinate and surgical treatment. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 868-71.
87. Goldstein AM, Bale S, Peck GL, DiGiovanna JJ. Sun exposure and basal cell carcinomas in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 34-41.
88. Li L, Hanson SG, Lind A, Mallory SB. Nevoid basal cell carcinoma syndrome in an African American woman. *Cutis* 2002; 69: 379-81.
89. Camacho F. Epiteliomas. En Foz Sala M, Erill S, Soler Argilaga C, eds. Terapéutica en Medicina Interna. Barcelona: Doyma Ed. 1987; 953-4.
90. Camacho F, Sánchez Conejo Mir J. Márgenes de escisión en los carcinomas basocelulares. La cirugía micrográfica como el método más seguro de escisión. *Monogr Dermatol* 1990; 3: 245-252.
91. Betti R, Brusca C, Inselvini E, Crosti C. Basal cell carcinomas of covered and unusual sites of the body. *Int J Dermatol* 1997; 36: 503-5.
92. Betti R, Inselvini E, Moneghini L, Crosti C. Giant basal cell carcinomas: Report of four cases and considerations. *J Dermatol* 1997; 24: 317-21.
93. Spencer JM, Tannenbaum A, Sloan L, Amonette RA. Does inflammation contribute to the eradication of basal cell carcinoma following curettage and electrodesiccation? *Dermatol Surg* 1997; 23: 625-31.
94. Berlin J, Katz KH, Helm KF, Maloney ME. The significance of tumor persistence after incomplete excision of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 549-53.
95. Dzubow LM. What to do with basal cell carcinoma leftovers. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 639.
96. Brodland DG, Amonette R, Hanke W. The history and evolution of Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2000; 26: 303-7.
97. Camacho FM. New treatment for basal cell carcinoma: how to make the election. *Gior Ital Dermatol Venereol* 2005; 140: 469-70.
98. Sánchez Conejo-Mir J, Camacho F. Interferón alfa-2b en el tratamiento de los carcinomas basocelulares. Experiencia en 17 casos. *Monogr Dermatol* 1994; 7: 259-64.

99. Glass LF, Jaroszeski M, Gilbert R, Reintgen DS, Heller R: Intralesional bleomycin-mediated electrochemotherapy in 20 patients with basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 596-9.
100. Braathen LR. Photodynamic therapy: when and why? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 227.
101. Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, Langmack K, McKenna K, Moseley H, Pearse AD, Stringer M, Taylor DK, Wong G, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002; 146: 552-67.
102. Itoh Y, Henta T, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A. Repeated 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy following electro-curettage for pigmented basal cell carcinoma. *J Dermatol* 2000; 27: 10-5.
103. Haller JC, Caimduff F, Slack G, Schofield J, Whitehurst C, Tunstall R, Brown SB, Roberts DJH. Routine double treatment of superficial basal cell carcinomas using aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1270-4.
104. Varma S, Wilson H, Kurwa HA, Gambles B, Charman C, Pearse AD, Taylor D, Anstey AV. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. *Br J Dermatol* 2001; 144: 567-74.
105. Fantini F, Greco A, Cesinaro AM, Surrenti T, Peris K, Vaschieri C, Marconi A, Giannetti A, Pincelli C. Pathologic changes after photodynamic therapy for basal cell carcinoma and Bowen disease. *Arch Dermatol* 2008; 144: 186-94.
106. Pearson GW, Langley RGB. Topical imiquimod. *J Dermatol Treat* 2001; 12: 37-40.
107. Herrera E. Modificadores de la respuesta biológica en cáncer epitelial cutáneo. *Monogr Dermatol* 2002; 15 (Extra): 79-84.
108. Beutner KR, Geisse JK, Helman D, Fox TL, Ginkel A, Owens ML. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 1002-7.
109. Chen TM, Rosen T, Orengo I. Treatment of a large superficial basal cell carcinoma with 5% imiquimod: A case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2002; 28: 344-6.
110. Drehs MM, Cook-Bolden F, Tanzi EL, Weinberg JM. Successful treatment of multiple superficial basal cell carcinoma with topical imiquimod: Case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2002; 28: 427-9.
111. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Eng J Med* 2012; 366: 2171-9.
112. Skvara H, Kalthoff F, Maingassner JG, Wolff-Winiski B, Aschauer H et al. Topical treatment of basal cells carcinomas in nevoid basal cell carcinoma syndrome with a Smoothened inhibitor. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 1735-44.
113. Lynn A, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day B, Chen DM, Weiss GJ. Expanded acces study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 60-9.
114. Delaney A, Shimizu I, Goldberg LH, MacFarlane DF. Life expectancy after Mohs micrographic surgery in patients aged 90 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 296-300.
115. Pascual JC, Belinchon I, Ramos JM. Mortality afte dermatologic surgeruy for nonmelanoma skin cáncer in patients aged 80 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 1051-2.
116. Mascaró JM, Zemba MC. Enfermedad de Paget de la vulva. *Monogr Dermatol* 1993; 6: 299-303.
117. Kitajima S, Yamamoto K, Tsuji T, Schwartz RA. Triple extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg* 1997; 23: 1035-8.
118. Camacho F. Reconstruction after extensive surgery. *The Skin Cancer Foundation Journal* 1996; 14: 44-5.
119. Seccia A, Salgarello M, Bracaglia R, Sturla M, Santecchia L, Loreti A, Farallo E. Malignant tumors of the orbital region. Analysis of cases examined from 1986 to 1995. *Dermatol Surg* 1997; 23: 565-70.
120. Gorgojo MA, Yanguas I, Saenz de Santa Maria MC, Concellón Ma, Grasa MP, Carapeto FJ. Extraocular sebaceous carcinoma: report of four cases. *Eur J Dermatol* 1993; 3: 19-22.
121. Di Leonardo M. Sebaceous adenoma vs sebaceoma vs sebaceous carcinoma. *Dermatopathology: Practical & Conceptual* 1997; 3: 11.