



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DIVISIÓN DE MEDICINA**

ISSSTE Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

RELACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE INTERLEUCINAS, PROTEÍNA C REACTIVA Y FACTOR DE NECROSIS TUMORAL EN PACIENTES CON CARCINOMA BASOCELULAR SUPERFICIAL Y NODULAR CON TRATAMIENTO CON IMIQUIMOD DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
DERMATOLOGÍA
PRESENTA:

DRA. EILEEN BARRANCO GUIDA

ASESORES

DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO
ASESOR MÉDICO. DERMATÓLOGO.

CIUDAD DE MÉXICO

DRA. LUCÍA ACHELL NAVA
ASESOR MÉDICO. DERMATOLOGO Y
DERMATOONCÓLOGO.

AGOSTO DE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLÍS
Subdirector de Enseñanza e Investigación

DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO
Profesor titular del curso

DRA. LUCÍA ACHELL NAVA
Asesor de Tesis

DRA. EILEEN BARRANCO GUIDA
Autor

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEORICO	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
OBJETIVOS	11
HIPOTESIS	11
METODOLOGÍA	12
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFIA	23

RELACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE INTERLEUCINAS, PROTEÍNA C REACTIVA Y FACTOR DE NECROSIS TUMORAL EN PACIENTES CON CARCINOMA BASOCELULAR SUPERFICIAL Y NODULAR CON TRATAMIENTO CON IMIQUIMOD DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE

RESUMEN

El carcinoma de células basales (CBC) es el cáncer de piel más común, y su incidencia sigue aumentando. La escisión quirúrgica sigue siendo el tratamiento más utilizado para CBC, aunque hay muchas otras opciones terapéuticas. El tratamiento óptimo depende de las características del paciente y del tumor tales como el tamaño, la ubicación, subtipo histológico, y el tratamiento previo que haya recibido. Por lo tanto hay pacientes en los cuales la cirugía está contraindicada o por buscar un tratamiento más accesible para el paciente de fácil aplicación en el domicilio del paciente, sin tantas comorbilidades e inclusive más estético. Por lo que se opta por el tratamiento con quimioterapia tópica con Imiquimod en los carcinomas basocelulares superficiales y nodulares de bajo riesgo. El imiquimod es un modificador de la respuesta inmune innata y adquirida además de ser un potente inductor de citocinas inflamatorias. Sin embargo, hasta el momento no encontramos literatura que informe sobre la relación de citocinas inflamatoria antes y después de iniciar tratamiento con quimioterapia Tópica con Imiquimod. Por lo que se realizará un estudio observacional, transversal y comparativo que pretende medir de interleucinas IL-1B, IL-2R, IL-6, IL-8, Factor de necrosis tumoral y proteína C reactiva antes ya a las 4 semanas de iniciar tratamiento con Imiquimod.

INTRODUCCION

El carcinoma basocelular se define como un tumor de invasión local y crecimiento lento, que rara vez produce metástasis; cuyo origen son las células epidérmicas de los folículos pilosos o las células basales de la epidermis (1). Su lento crecimiento se asocia con baja mortalidad, pero un pequeño porcentaje de estos tumores, pueden desarrollar recurrencia local o metástasis Además de que localmente puede ser muy agresivo; si no es tratado a tiempo, este carcinoma tiene la propiedad de destruir los tejidos vecinos, causando ulceración e invadiendo en profundidad cartílago y hueso (2).

MARCO TEORICO

El cáncer de piel constituye el 50% de todos los cáncer siendo este el más frecuente en cuanto el cáncer de piel no melanoma entre los cuales incluye carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular (3). México el carcinoma basocelular es la variedad más común, con el 72% de los casos, el carcinoma espinocelular ocupa el segundo lugar, con el 17%, y en tercer lugar está el melanoma (M), con un 8%(4).

El lugar de predilección es la piel expuesta crónicamente al sol como la cabeza y cuello, pero los carcinomas basocelulares superficiales con frecuencia se encuentran en el tronco. Además el tipo de piel y la exposición a la radiación UV, existen otros factores de

riesgo que incluyen la inmunosupresión, la exposición al arsénico, cicatrices y los trastornos hereditarios como el síndrome de Gorlin-Goltz, xeroderma pigmentoso y epidermodisplasia verruciforme (5).

Wong y Strange refieren que una historia personal o familiar de cáncer de piel, aumenta el riesgo de padecer CBC. Una persona con antecedentes personales de cáncer de piel, tiene el 45% de riesgo de padecer de otro CBC en un período de 5 años, siendo mayor el riesgo en el primer año de post-cirugía, que aumenta a 56%⁶. Antecedentes familiares de cáncer de piel predicen el desarrollo de CBC con un estimado de 2,2 radios Odds⁽⁶⁾.

La ubicación del CBC es casi exclusiva de la piel provista de folículos pilosos, por lo que se ha sugerido su origen en la unidad pilosebácea⁽⁷⁾. Algunos trabajos reportan que la expresión de citoqueratinas de las células neoplásicas de los CBC, son semejantes a las del epitelio de la vaina radicular externa del folículo piloso, lo que apoya la hipótesis de un origen folicular. Sin embargo, lo que se ha propuesto, es que el CBC se desarrolla a partir de las células pluripotenciales tanto de la zona basal de la epidermis como de la vaina radicular externa del pelo, a nivel del istmo y la protuberancia (8).

La inmunidad forma un papel importante en cuanto la etiopatogenia del CBC En pacientes inmunosuprimidos por trasplantes de órganos, medicamentos o causas virales, el CBC es el tumor maligno cutáneo más frecuente (9).

Berg y colaboradores encontraron que en los pacientes trasplantados renales se reporta un riesgo de CBC, 10 veces mayor que la población general y en los trasplantados cardíacos 2 a 3 veces más frecuentes. En pacientes trasplantados en la infancia, se reporta la aparición de carcinomas cutáneos tipo CEC y CBC, 12 a 15 años posterior al trasplante; cuando presentan un promedio de edad de 26 a 28 años aproximadamente. Algunas drogas inmunosupresoras, utilizadas en el tratamiento post-trasplante, han sido vinculadas a determinados cánceres cutáneos. Entre estos medicamentos tenemos: la azatioprina que se asocia a un incremento del CEC, la Ciclosporina al CBC y la prednisolona a ambos carcinomas (10).

En los pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), la frecuencia de CBC es 11,4 veces mayor que la población normal; siendo su ubicación más común el tronco y su presentación clínica e histológica, el CBC tipo superficial⁽¹¹⁾. En los pacientes trasplantados o que padecen enfermedades inmunosupresoras como SIDA, se suele apreciar un comportamiento más agresivo de los tumores tipo CBC.

El carcinoma basocelular suele despertar muy poca reacción por parte del sistema inmune del hospedador. Esto se trata de explicar por la deficiencia de receptores de superficie (ICAM-1, LAF- 3, FAS) en las células tumorales y por producir IL 4 y 10 que son inmunosupresoras. Desde el punto de vista histopatológico, es característico el escaso infiltrado peritumoral de células CD-4⁽¹²⁾.

El crecimiento tumoral lento y las raras metástasis que caracterizan al CBC, podrían estar relacionados a una acción supresora del crecimiento tumoral, por la liberación por parte de los dendrocitos dérmicos, de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) o la regulación de la síntesis de colágeno⁽¹³⁾.

Utilizando criterios tanto clínicos e histológicos, se puede distinguir que las lesiones nodulares son la forma más común de CBC; este tumor representa el 50-54% de los CBC y se caracteriza, por ser una pápula o placa, de bordes cerosos o perlados, con telangiectasias en su superficie; su centro puede estar levemente deprimido. Son tumores asintomáticos, sin embargo, a medida que crece la lesión se puede ulcerar, cubriéndose de una costra serohemática de sangrado fácil y su borde puede adquirir un aspecto enrollado El CBC nodular puede tener variantes quísticas o pigmentadas. Los CBC superficiales se encuentran predominantemente en el tronco y extremidades, representan el 9 al 11%. Es una placa eritemato-escamosa, tipo psoriasiforme. Su crecimiento es lento y tiende a

ulcerarse. Puede presentar áreas de curación, a través de una cicatriz blanquecina y seguir extendiéndose a otras áreas. Se presenta en un grupo de pacientes más jóvenes, con una media de 56.8 años. CBC morfeiforme o esclerosante se presenta como una placa esclerótica, blanquecina, con telangiectasias y la piel se siente endurecida; no posee bordes enrollados, ni ulceraciones. Es muy agresivo y constituye el 2% de los CBC. Se encuentra casi exclusivamente en la cabeza y el cuello, siendo el sitio más común la nariz. Variantes raras adicionales incluyen BCC el ulceroso agresivo y formas destructivas (ulcus terebrans, ulcus rodens).

El carcinoma basocelular tiene varios subtipos histológicos bien descritos que pueden presentarse combinados en un mismo tumor. Estos tumores de patrones mixtos, han sido asociados en la literatura, a mayor agresividad tumoral(14).

1. Patrón sólido, nodular o de nido grande: es el tipo histológico más frecuente, representando el 70% de todos los casos. Está constituido por islotes de células bien circunscritos, de tamaño variable, con células periféricas en empalizada y las centrales dispuestas al azar. Puede presentar retracción del estroma peritumoral.

2. Patrón micronodular: representa el 15% aproximadamente. Es parecido al tipo nodular, pero sus nidos son mucho más pequeños, menores a 0,15 mm de diámetro(15). Su crecimiento es disperso y asimétrico, a veces infiltra en la dermis y el tejido celular subcutáneo. Es una variedad histológica con mayor riesgo de recidiva local. Posee poca retracción estromal.

3. Patrón superficial multifocal: representa el 10-15% de los tumores. Está compuesto por pequeños islotes o masas tumorales unidas a la porción inferior de la epidermis y se ubican en la dermis papilar. En un estudio de reconstrucción tridimensional, se ha demostrado que las masas tumorales están interconectadas, sugiriendo un origen unicéntrico.

4. Patrón infiltrante o infiltrativo: representan el 10-20% de todos los tumores. Se caracteriza por presentar bandas elongadas de 4 a 8 células de espesor, de bordes irregulares espiculados. Las bandas presentan poca o ninguna empalizada. Poseen poca reacción estromal. No existe mucha degeneración mixoide y los núcleos de las células presentan pleomorfismo(16).

5. Patrón morfeiforme o esclerosante: representa el 5 % de todos los CBC. Está constituido por bandas elongadas estrechas de 1 a 2 capas de células e islotes pequeños, rodeadas por un estroma fibroso. Las bandas tumorales se extienden en profundidad y presentan ramificaciones. El estroma es fibroso y denso, posee bandas eosinófilas de colágeno engrosado.

6. Patrón Basoescamoso: es una entidad controversial, que se define como un cáncer de células basales que se diferencia a células escamosas. Presenta islotes de células basaloides con focos de diferenciación escamosa. Su conducta es más agresiva, invasora y recidivante(17).

En el 2014 el Royal College of Pathology adopta el término "BCC infiltrativo" para todas las variantes histológicas de alto riesgo y señala que muchos CBC contienen subtipos tanto de alto como de bajo riesgo(18). (Tabla 1)

Tabla 1. Clasificación de Riesgo CBC	
Bajo riesgo CBC	Alto riesgo CBC
Nodular	Morfeiforme/infiltrante
Superficial	Micronodular
	Basoescamoso

Las guías NCCN para carcinoma basocelular del 2017 establecen que dependiendo del patrón de crecimiento y la ubicación, existe una variedad de opciones terapéuticas las cuales son mencionadas en la siguiente tabla(19) (Tabla 2) .

Subtipo		
Solido/esclerodermiforme	Cirugía	Exisión completa con 0.3-1cm de margen de seguridad
Superficial	Cirugía	Escisión, curetaje
	Criocirugía	Nitrogeno líquido
	Láser	CO2, Erbium:YAG
	5-fluoracilo	5% crema 2 veces al día por 3-12 semanas
	Imiquimod	5% crema 5 veces a la semana por 6 semanas
	Terapia fotodinámica	MAL-PDT, 2 ciclos 1-4 semanas
Localmente avanzado, la cirugía no es adecuada o está contraindicada	Radioterapia	2-3Gy con un total de dosis de 60-70 Gy
	Inhibidores de la vía Hedgehog	Vismodegib 150 mg/24hrs

La terapia tópica como explican las guías NCCN, establecen que las tasas de curación suelen ser más bajas, las terapias superficiales deben reservarse para aquellos pacientes donde la cirugía o la radiación están contraindicadas o impracticables. Las terapias superficiales incluyen el tratamiento tópico con 5-FU, imiquimod, crioterapia y fototerapia (20).

Se encontró que el imiquimod es eficaz para el tratamiento del CBC múltiple superficial en estudios aleatorizados. Un ensayo prospectivo Quirk y colaboradores informaron una tasa libre de enfermedad de 85% 5 años en un BCC superficial(21). Mientras que Un ensayo aleatorizado de fase III en pacientes con CBC superficial o nodular Bath y colaboradores demostraron que el imiquimod proporcionaba una tasa de éxito clínico del 84%, definida como ausencia de fracaso inicial del tratamiento o signos de recidiva a los 3 años desde el inicio del tratamiento. Aunque la tasa de éxito clínico fue significativamente mayor en los pacientes tratados con escisión quirúrgica utilizando un margen de 4 mm (98% P <0,001), los resultados cosméticos por dermatología fueron significativamente mejores con imiquimod (excelente / bueno al seguimiento de 3 años: 61 % Frente a 36% P <0,0001)(22).

El imiquimod es un agente inmunomodulador que se une al receptor de tipo toll 7 e induce la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo IFN-alfa, TNF-alfa e IL-12. Imiquimod está aprobado como una crema al 5% para el tratamiento de los pequeños (<7,25 cm²) CBC superficial y se aplica en las noches cinco veces a la semana durante seis semanas. La tasa de curación completa histológicamente controlada en el ensayo controlado aleatorio de registro fue de alrededor de 80%(23).

La estimulación del TLR-7 resulta en una disociación del factor nuclear NFkB de su inhibidor, dejándolo en libertad para poder ingresar al núcleo y transcribir señales de

producción de citoquinas proinflamatorias como IL-1, -6, -8, -10, -12, TNF-alfa, G-CSF, MG-CSP, MIP-1 y MCP-1 . Por otro lado, en células del sistema inmune la señalización a través de TLRs está mediada, en parte, por la activación de NF-kB. Cuando el inhibidor citoplasmático, IκB, se fosforila, libera NF-kB, lo que le permite entrar en el núcleo y participar en la transcripción de genes; generando la inducción de citoquinas en células del sistema inmune cutáneo. Estimula tanto a las células natural killer (NK) mediante la inducción de una 2'5'oligoadenilato sintetasa, como a la proliferación de los linfocitos B. Esta modulación de la respuesta inmune, junto con la creación de un estado antiviral es importante para controlar virus y tumores. Además, imiquimod facilita la maduración de las células de Langerhans de la epidermis y su migración hacia los ganglios linfáticos regionales, potencia la función de presentación de antígenos a las células T e induce una respuesta específica(24).

A través de la producción de IL-12 y INF-α, imiquimod estimula a los linfocitos Th1 a producir INF gamma, el cual activa los linfocitos T citotóxicos (CD-8), con acción antiviral y antitumoral y desarrolla memoria inmunológica a través de los CD-45 Ro. Esta cascada de producción de citoquinas, determina el desarrollo y activación tanto de células B como de células NK, además de atracción de células T y neutrófilos, y la activación de macrófagos. Imiquimod, también produce apoptosis por acción directa sobre las células neoplásicas, mediada por la inducción de los receptores tumorales Fas, cuya unión al FasR determina la apoptosis(25). Se describe, además, una acción de subregulación de la proteína proapoptótica Bcl-2. Disminuye la actividad de los genes que participan en la vía de señales de la proteína Hedgehog (PTCH), gen supresor de tumor localizado en el cromosoma 9q22-31, íntimamente relacionado al CBC. Todo esto nos ayuda a comprender como actúa el Imiquimod sobre el carcinoma basocelular, incrementando INF y revierte el balance de Th-1. Aumenta la inmunidad innata por medio de cel NK, estimula a las células de Langerhans, Disminuye la angiogénesis, produce apoptosis de las células tumorales, ya sea por sobreexpresión de receptores FAS y por subregulación Bcl2, induce a las células tumorales a expresar el receptor del factor de crecimiento opioide (OGFr)(26).

Entre los efectos secundarios la aplicación guarda relación con eritema local en aproximadamente 20% de los pacientes, excoriación o descamación en 18 a 26%, escozor en 10 a 20%, ardor en 5 a 12% y con menor frecuencia en el caso de erosiones o ulceraciones. Prácticamente en todos los enfermos surgen reacciones irritantes y en algunos casos, edema, vesículas, erosiones o úlceras. Al parecer, el grado de inflamación es proporcional a la eficacia terapéutica del medicamento. (27)

Como esquema de tratamiento la evidencia señala que el imiquimod tópico está aprobado para el tratamiento de CBC superficiales, utilizando el régimen de 5 veces a la semana, durante 6 semanas. Este régimen representa un balance terapéutico entre la eficacia y tolerabilidad del paciente de las reacciones inflamatorias locales. Los datos a largo plazo sobre las tasas de recurrencia clínica son limitados. Un estudio multicéntrico abierto de 182 pacientes con CBC superficiales, utilizando el régimen de 5 veces a la semana durante 6 semanas, resultó en 89,6% de pacientes que respondieron inicialmente al tratamiento, los cuales se incluyeron luego en una fase de seguimiento de 5 años siendo evaluados anualmente. La estimación del éxito del tratamiento en general para todos los pacientes utilizando tablas de Kaplan Meier y ajuste de resultados finales con intención de tratar fue del 77,9% (sin datos clínicos de recidiva) y 80,9% teniendo en cuenta la histología, debido

a que se biopsiaban las lesiones sospechosas, siendo negativas en 4 casos clínicamente sugerentes de tumor. La mayoría de las recurrencias se produjeron durante el primer año.(28)

En casos de CBC nodulares, un estudio incluyó 102 pacientes tratados con imiquimod tres veces por semana durante 8 a 12 semanas (CBC nodulares menores de 1,5 cm de diámetro). A las 8 semanas se realizaba una biopsia escisional del tumor primario, con un margen de 3mm (previamente documentado y fotografiado). Solo 90 pacientes completaron el tratamiento. Se obtuvo curación clínica de las lesiones en 78% de los casos, e histológica en 64%. La mejor respuesta se obtuvo en lesiones menores a 1 cm de diámetro.(29)

Por lo tanto Kelleners justifica el uso de terapia tópica en CBC de bajo riesgo ya que las incidencias se elevan de forma continua y la población de pacientes que se presentan con un CBC está cambiando. Ahora la gente a desarrollar su primera BCC cuando en sus cuarenta años, o incluso antes, y que a menudo se desarrollan múltiples CCB durante toda la vida. La mayoría de los pacientes no prefieren exponerse a múltiples cirugías. Aunque la cirugía es relativamente rápida y eficiente, se requiere de un médico capacitado, puede ser una experiencia traumática para los pacientes, dando lugar a una cicatriz quirúrgica. El imiquimod crema tiene la ventaja de que los pacientes pueden tratarse a sí mismos en casa, y en general hay un buen resultado estético. Los efectos secundarios son en su mayoría bien tolerados y el dolor es limitado. Y, de acuerdo con la evidencia actual, 4 de 5 pacientes con un bajo riesgo de BCC se curarán después de usar la crema de imiquimod(30).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma basocelular el primer lugar de frecuencia en cuanto al cáncer de piel no melanoma a nivel mundial. Se caracteriza por ser un tumor de lento crecimiento e invasión local, sin embargo en bajos porcentajes puede llegar a ser localmente agresivo e incluso llegar a presentar metástasis. En cuanto a su etiopatogenia el CBC suele activar una pobre respuesta inmune por parte del hospedador posiblemente relacionado con la acción supresora del Factor de necrosis tumoral, ya que presenta una deficiencia de receptores de superficie en las células tumorales y por producir IL4 y 10 la cuales llevan a cabo acciones inmunosupresoras.

El tratamiento a base de Imiquimod como agente inmunomodulador por medio del estímulo linfocítico incrementando INF gamma y activando a su vez a Linfocitos T CD8+ generando una respuesta antitumoral.

Sin embargo esta actividad de células inflamatorias, no se ha dilucidado para determinar cómo varían de acuerdo a la severidad del carcinoma basocelular. Lo que nos lleva a plantearnos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la relación entre las concentraciones de Interleucinas (IL.1B, IL2R, IL-6, IL8), TNF y proteína C reactiva en los pacientes con carcinoma basocelular superficial y nodular previo y posterior al inicio de Imiquimod?

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de piel no melanoma más frecuente es el cáncer basocelular, representando 2 terceras partes de todos los tipos de cáncer de piel. Su incidencia se ha estudiado extensamente en países cuya población es predominantemente caucásicos. En México hay pocos registros epidemiológicos uno de ellos es el Registro Nacional de Neoplasias en 1999 de 90,605 neoplasias malignas 13,361 correspondieron a cáncer de piel (14.7%). De acuerdo con Datos del centro dermatológico Pascua de 2,320 casos analizados en un periodo de 10 años 75% correspondieron a carcinoma basocelular, 19% a carcinoma escamocelular y 6% a melanoma maligno cutáneo.

El acrecentado avance de conocimientos básicos relacionados con la fisiopatología del CBC en biología molecular, inmunología, genética y bioquímica, han permitido una mejor comprensión de los aspectos metabólicos y de las modalidades terapéuticas. Estos han permitido conocer las características del hospedero ante el CBC explicando la acción de citocinas como mediadores y reguladores de la respuesta inmune, deteniendo el proceso neoplásico y facilitando su eliminación. Así como reparación del daño tisular.

Como sabemos el carcinoma basocelular es una neoplasia que se caracteriza por su crecimiento lento, relacionada a una acción supresora de la respuesta inflamatoria inhibiendo al Factor de necrosis tumoral y la respuesta de citosinas, esta pobre respuesta sugiere el cómo algunos tumores pueden presentar un comportamiento biológico más agresivo. El Gold standard de tratamiento es la cirugía sin embargo en el caso del Carcinoma Basocelular superficial y nodular una de las opciones que encontramos es la terapia tópica con Imiquimod, no por su acción directa antitumoral, sino por la acción inmuno moduladora por medio de los receptores TOLL7 e induciendo la liberación de citoquina pro inflamatorias. Además de ser un tratamiento ambulatorio que el paciente puede aplicar en su domicilio, adecuado resultado cosmético con mínimos efectos secundarios locales pasajeros como eritema ardor en ocasiones ulceración, esto derivado de la respuesta del huésped a la neoplasia, es una opción adecuada sobre todo en pacientes con CBC de bajo riesgo superficial y nodular, pacientes con tendencia a desarrollar múltiples carcinomas basocelulares, o no son candidatos a realizar resección quirúrgica.

Tomando en cuenta, que en la literatura investigada en nuestro medio no se hallaron antecedentes al problema, se considera de importancia realizar este estudio, ya que los resultados obtenidos llenarían el vacío existente en esta área.

Por lo cual en este trabajo se pretendió cuantificar, evaluar y comparar la relación que existe entre las concentraciones de citocinas (FNT, IL-1, IL-2, IL-6 e IL-8) en paciente antes de iniciar y a las 4 semanas de iniciar tratamiento con imiquimod.

OBJETIVOS GENERALES

Evaluar la relación que existe entre las concentraciones de Interleucinas (IL.1B, IL2R. IL-6, IL8), factor de necrosis tumoral proteína C reactiva en pacientes con carcinoma basocelular previa y posterior al inicio de tratamiento con imiquimod en el servicio de dermatología del hospital CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Cuantificar citosinas plasmáticas (factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas (IL.1B, IL2R. IL-6, IL8), proteína C reactiva) respectivamente a pacientes con CBC antes y después de inicio de Imiquimod
- Comparar los resultados obtenidos de las concentraciones de la citosinas plasmáticas según la topografía del CBC antes y después del inicio de imiquimod
- Comparar el comportamiento de las citosinas plasmáticos de acuerdo a la estirpe histológica de los pacientes con CBC
- Confrontar los resultados obtenidos con investigaciones realizadas por otros autores.

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA

No existe una diferencia en la relación de interleucinas IL 1B, IL 2R, IL6, IL8, Factor de necrosis tumoral y proteína C reactiva en pacientes con carcinoma basocelular antes y después de iniciar quimioterapia tópica con Imiquimod.

HIPOTESIS ALTERNA

Existe una diferencia en la relación de inteleucinas IL 1B, IL 2R, IL6, IL8, Factor de necrosis tumoral y proteína C reactiva en pacientes con carcinoma basocelular antes y después de iniciar quimioterapia tópica con Imiquimod.

METODOLOGIA

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, y descriptivo, que incluye pacientes mayores de 18 años, de la consulta externa del servicio de Dermatología de Abril 2017- Agosto 2017 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Se recolecta la información en el servicio de Dermatología consulta externa del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, en la Ciudad de México, todos aquellos pacientes que ingresen con diagnóstico de carcinoma basocelular superficial y nodular de bajo riesgo, solicitándose interleucinas, Proteína C reactiva y Factor de Necrosis Tumoral previo al inicio de quimioterapia tópica con Imiquimod y posterior a completar máximo efecto de tratamiento de acuerdo a lo descrito en el marco teórico que es aproximadamente a las 4 semanas de iniciado el tratamiento. Estos datos se vaciarán en la hoja de recolección de datos previamente diseñada (ANEXO 1)

POBLACION DE ESTUDIO

Los pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular superficial y nodular de la consulta externa de Dermatología del CMN 20 de Noviembre.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes consulta externa del servicio de Dermatología del CMN 20 de Noviembre con carcinoma basocelular superficial y nodular.

CIRTERIOS DE INCLUSION

- .- Pacientes con edad mayor 18 años
- .- Pacientes consulta externa del servicio de Dermatología del CMN 20 de Noviembre
- .- Pacientes con carcinoma basocelular superficial y nodular.

CRINERIOS DE EXCLUSION

Criterios de exclusión

- .-pacientes que no cuenten con las variables requeridas
- .-pacientes con diagnostica de enfermedades autoinmunes

.-pacientes con hepatopatías, linfomas, leucemias o neoplasias diferentes al carcinoma basocelular.

.-pacientes con diagnostico VIH

CRITERIOS DE ELIMINACION

Aquellos pacientes que no cumplan las variables

TIPO DE MUESTREO NO PORBABLISTICO

Se realizará un muestreo no probabilístico a conveniencia del investigador, ya que se incluirán a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Los pacientes vistos en los últimos 3 años (1ero de Marzo del 2014 al 23 de febrero del 2017) se tuvieron en total 133 diagnósticos de carcinoma basocelular, teniendo una media anual de 45 años nuevos.

Se calculó la siguiente muestra.

$$n = \frac{k^2 \cdot p \cdot q \cdot N}{(e^2 \cdot (N-1)) + k^2 \cdot p \cdot q}$$

Con un nivel de confianza del 90%, un error aceptado del 10% y un 50% de distribución de las respuestas con la población antes descrita de 45 carcinomas basocelulares anuales se obtiene una muestra de:

$$n = 27$$

VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICION	VALOR NORMAL	TIPO DE VARIABLE
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona	xxxxxx	Cuantitativas
SEXO	Condición orgánica femenina o masculina	Femenino - Masculino	Cualitativas
DIAGNOSTICO	Proceso patológico que tras el estudio pertinente se considera la causa de ingreso del paciente a este protocolo de investigación	xxxxxx	Cualitativas

SUBTIPO HISTOPATOLOGICO	Variante relacionada con los tejidos orgánicos, su estructura microscópica, su desarrollo y funciones	Superficial /nodular	Cualitativa nominal
Proteína C reactiva	La PCR es miembro de la clase de reactivos de fase aguda o proteína de fase aguda y su nivel aumenta dramáticamente durante los procesos inflamatorios que ocurren en el cuerpo. La medición de los valores de la PCR puede servir para determinar el progreso de una enfermedad o la efectividad del tratamiento.	La concentración sérica normal en los adultos sanos, usualmente es inferior a 1 mg/L	Cuantitativas
Factor de necrosis tumoral	proteína del grupo de las citocinas liberadas por las células del sistema inmunitario que interviene en la inflamación y apoptosis. El TNF ejerce distintas funciones en diferentes órganos, como la activación de la producción de otros mediadores como las interleucinas 1 a la 6.	0-20 pg/ml	Cuantitativas
Interleucina 1 Beta	Tiene funciones regulatorias en el proceso inflamatorio con efectos locales y sistémicos sobre las células inmunocompetentes y otras que participan en las reacciones inflamatorias	0-15 pg/ml	Cuantitativas
Interleucina 2R	Regulador inmune juega un importante papel en reacciones inflamatorias así como en el control tumoral. Durante la inflamación, IL-2 estimula la secreción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1, TNF- α y β -TNF	0-4.6pg/dl	Cuantitativas
Interleucina 6	Citoquina pleotópica que influye en el antígeno específico de la respuesta inmune y reacciones inflamatorias. Junto con la IL-1 y TNF- α (que también estimulan la IL-6 secreción), que	0-5 pg/dl	Cuantitativas

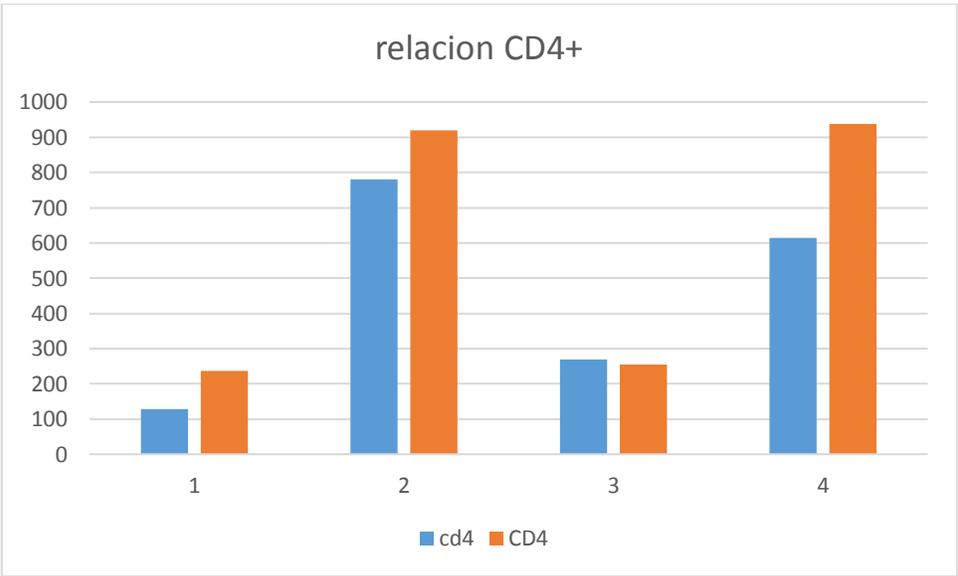
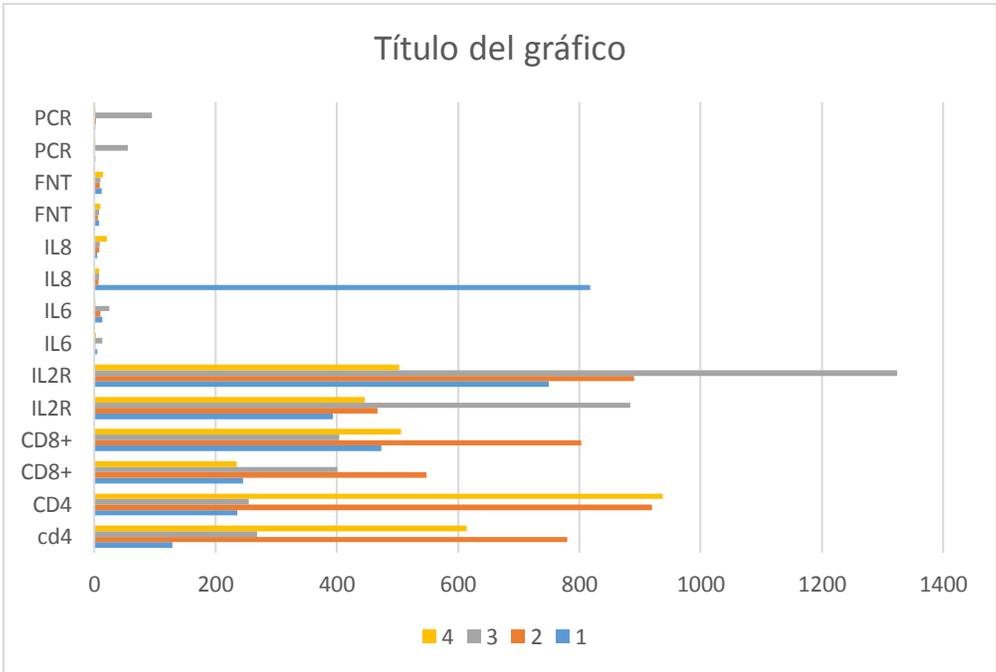
	pertenece al grupo de las principales citoquinas proinflamatorias		
Interleucina 8	Es un potente factor quimiotáctico de neutrófilos, regula la producción de proteínas de adhesión y la formación de lípidos bioactivos. amplifica la respuesta inflamatoria local. pueden atraer linfocitos T, queratinocitos, basófilos y estimula la angiogénesis.	0-50 pg/dl	Cuantitativa s

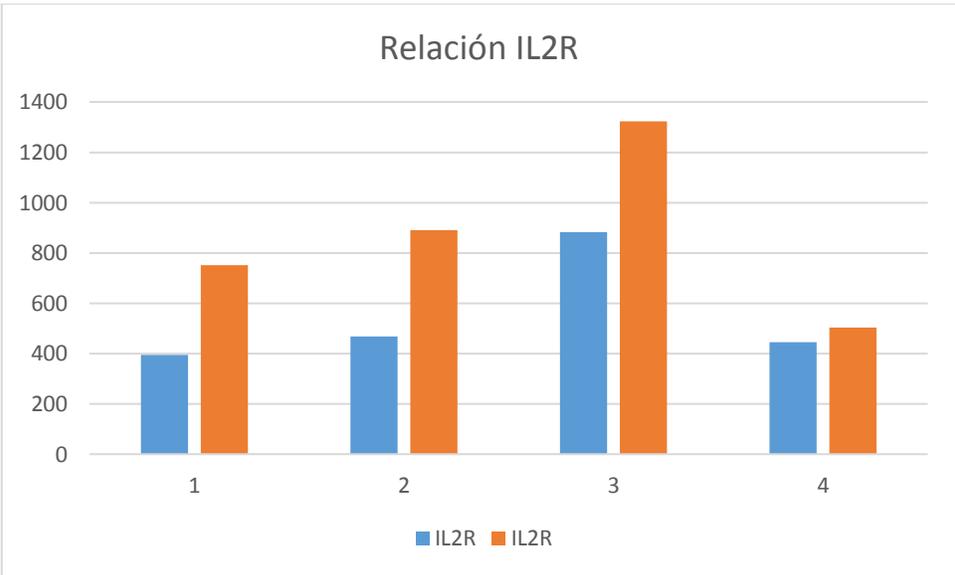
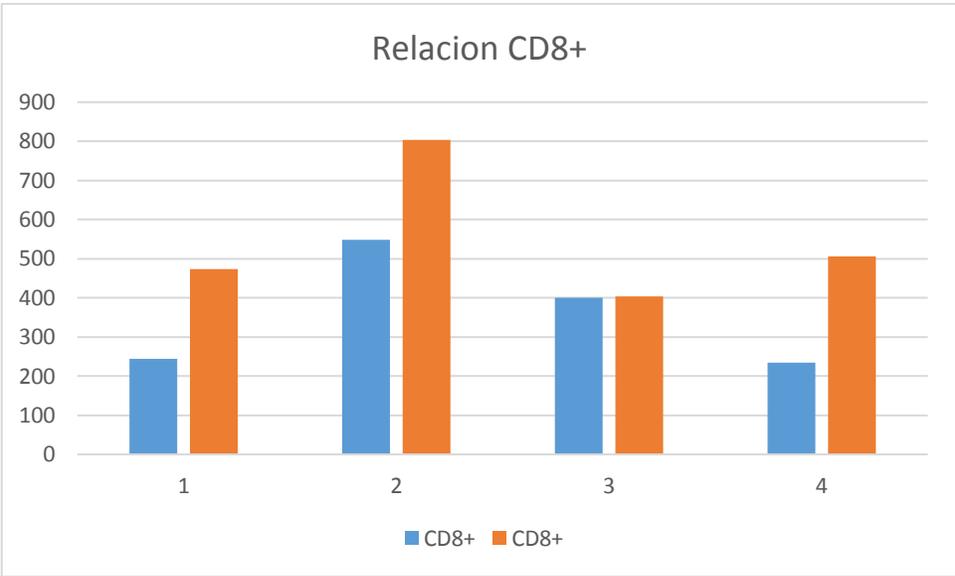
RESULTADOS

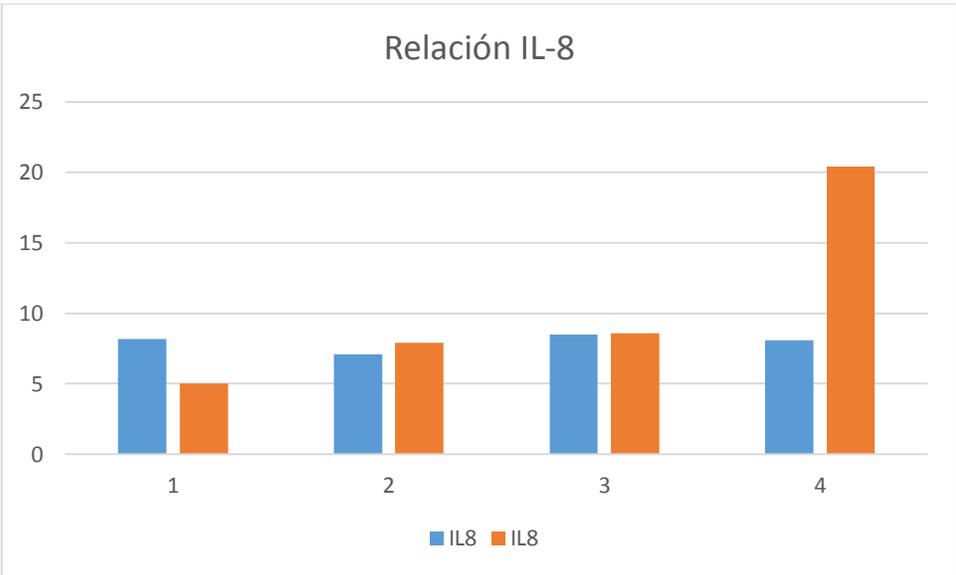
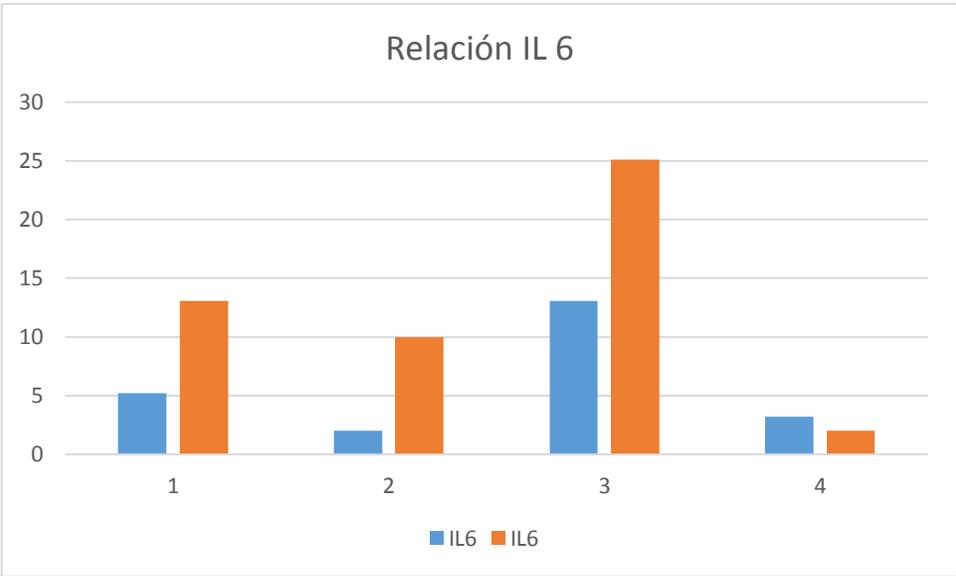
Fueron valoradas 10 pacientes. Las características principales se encuentran en el Cuadro 1. La edad promedio fue de 78.5 años siendo la mayoría de las lesiones correspondiente a varones en un 54%

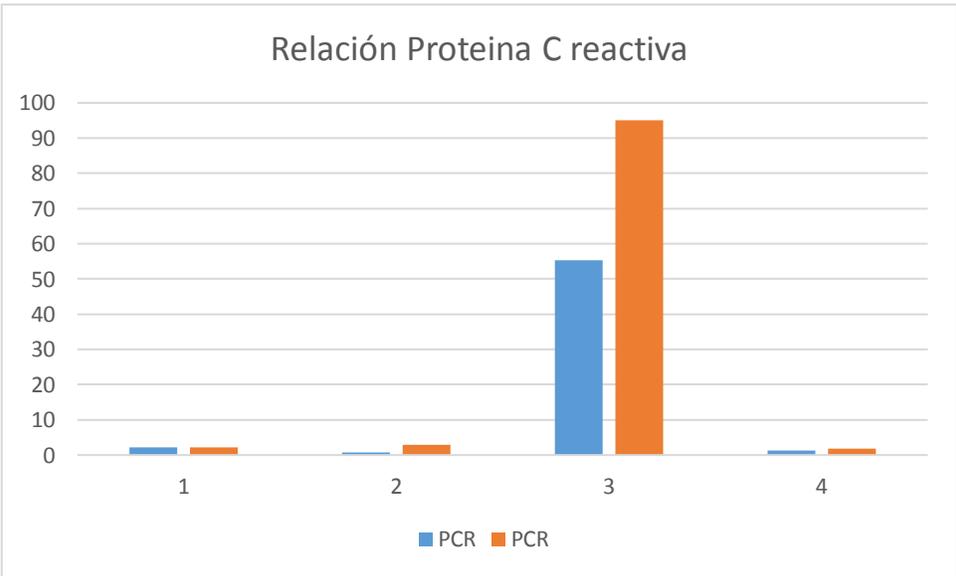
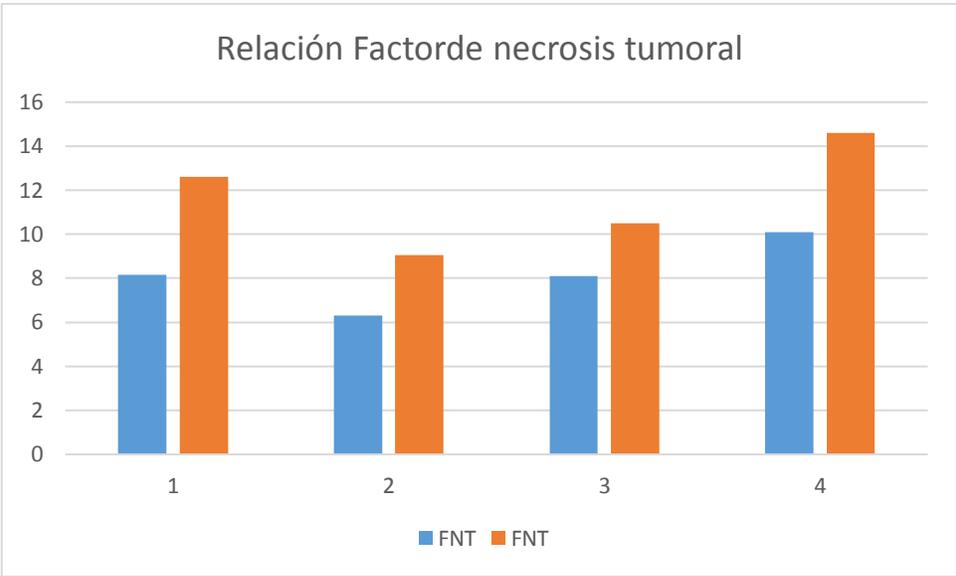
Edad promedio, años	79.5
Género (M) %	54
Subtipos histológicos %	
nodular	31
nodular ulcerado	15
ulcerado	7
nodular pigmentado	31
nodular pigmentado ulcerado	8
superficial	8
Topografía, %	
mejilla	39
pabellon auricular	8
regiones preauriculares	15
párpado	23
nariz	15
Tipo de tratamiento, #	
Inmunocriocirugía	12
Inmunoterapia	1
Tiempo promedio imiquimod, semanas	6

paciente	cd4	CD4	CD8+	CD8+	IL2R	IL2R	IL6	IL6	IL8	IL8	FNT	FNT	PCR	PCR
1	129	236	245	473	394	750	5.19	13.1	818	5	8.16	12.6	2.2	2.2
2	780	920	548	803	467	890	2	10	7.08	7.9	6.3	9.05	0.8	3
3	269	255	401	404	884	1324	13.1	25.1	8.48	8.57	8.09	10.5	55.3	95
4	614	938	235	506	446	503	3.22	2	8.08	20.4	10.1	14.6	1.3	1.8









DISCUSION

Con el presente estudio se logra determinar la elevación de interleucinas, factor de necrosis tumoral, proteína C reactiva, linfocitos T CD4+ y CD8+, en pacientes que recibieron Imiquimod como tratamiento del carcinoma basocelular el cual representa el cáncer de piel predominante en nuestra población (1).

En los paciente que fueron valorados hubo un predominio en el sexo masculino, 46% sobre las mujeres. El promedio de edad fue de 78.5 años y fue la edad precisamente la indicación del uso de Imiquimod con quimioterapia, ya que los pacientes no fueron candidatos a cirugía, ya sea por la edad y sus comorbilidades.

La principal estirpe histopatológica fue nodular 75% resto correspondiendo a tumores de extensión superficial. En algunos pacientes se realizó terapia combinada con criocirugía 80%, resto solamente utilizando inmunoterapia.

La principal respuesta a tratamiento con imiquimod fue el desarrollo de úlceras, demostrando por medio de clínica y dermatoscopia la destrucción de células tumorales.

El objetivo principal del estudio fue observar la relación antes y después de tratamiento de imiquimod de interleucinas, factor de necrosis tumoral, proteína C reactiva, linfocitos T CD4+ y CD8+.

CONCLUSIONES

La mayoría de los paciente tratados con medios distintos a la cirugía convencional en su seguimiento posterior a cicatrización y termino presentan una marcada elevación de interleucinas, factor de necrosis tumoral, proteína C reactiva, linfocitos T CD4+ y CD8+ esto demuestra la capacidad de respuesta a tratamiento con quimioterapia. Los paciente que no se encontró elevación de estas, clínicamente no mostraron eritema o ulceración, como efectos del Imiquimod, lo cual nos traduce buscar otra alternativa al tratamiento.

Este estudio nos ayudara a poder manejar a los paciente con carcinoma basocelular nodular y superficial no candidatos a cirugía, con otra alternativas, tal es el caso del uso de Inmunoterapia con imiquimod, tambien nos ayudará a predecir aquellos paciente que no responderán a este tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Jacobs G, Rippey J, Altini M. **Prediction of aggressive behavior in Basal Cell Carcinoma.** Cancer 1982;49:533-537.
2. Snow S, Sahl W, Lo J, Mohs F, Warner T, Dekkinga J, Feyzi J. **Metastatic Basal Cell Carcinoma.** Cancer 1994; 73:328-335.
3. Kwasniak L. **Basal cell carcinoma: evidence-based medicine and review of treatment modalities.** Int J Dermatol 2011;50:645-658.
4. *Díaz JM, Peniche A, Fierro L, Ponce RM.* **Cáncer de piel en pacientes menores de 40 años. Experiencia de cuatro años en el Hospital General de México.** Gaceta Medica De Mexico 2011;147:17-21.
5. Dummer R, Karpova MB, Barysch MJ. **Basal cell carcinomas: molecular abnormalities and molecularly targeted therapies.** Exp Dermatol Rev. 2009 (4): 355-369.
6. Wong C, Strange J. **Basal Cell Carcinoma.** BMJ 2003; 327:791-798.
7. Fernández K, Rodríguez A, Chópita M, López C, Reyes-Jaimes O, Oliver M. **Características clínicas e histológicas del carcinoma basocelular.** Dermatol Venez 2003; 41(2):9-14.
8. Marinni M, Cabo H. et al. **Consenso sobre Carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular.** Guía de recomendaciones 2005. Consenso de la sociedad argentina de dermatología.
9. Goldberg L, Friedman R, Silapunt S. **Pigmented Speckling as a Sign of Basal Cell Carcinoma.** Dermatol Surg 2004; 30:1553-1555.
10. Berg D y Otley C. **Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and Management.** J Am Acad Dermatol 2002; 47:1-17.
11. Wilkins K, Dolev J, Turner R, et al. **Approach to the treatment of cutaneous malignancy in HIV-infected patients.** Dermatologic Therapy 2005; 18:77-86.
12. Oldfield V. **Imiquimod: in superficial basal cell carcinoma.** Am J Clin Dermatol. 2005;6(3):195-200
13. Humphreys T, Monteiro M, Murphy G. **Mast Cells and Dendritic Cells in Basal Cell Carcinoma Stroma.** Dermatol Surg 2000; 26:200-204.
14. Betti R, Inselvini E, Carducci M, Crosti C. **Age and site prevalence of histologic subtypes of Basal Cell Carcinoma.** Int J Dermatol 1995; 34:174-176.
15. Hendrix JD Jr, Parlette HL. **Micronodular basal cell carcinoma.** Arch Dermatol 1996; 132:295-298.
16. Rippey JJ. **Why classify basal cell carcinomas?** Histopathology 1998; 32:393-398.
17. Sendur N, Karaman G, Dikicioglu E, et al. **Cutaneous basosquamous carcinoma infiltrating cerebral tissue.** JEADV 2004; 18:334-336.

18. Slater D, Walsh M. **Dataset for the Histological Reporting of Primary Invasive Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Regional Lymph Nodes**. London: The Royal College of Pathologists, 2014.
19. Berking C, Hauschild A, Kölbl O, Mast G, Gutzmer R. **Basal Cell Carcinoma—Treatments for the Commonest Skin Cancer**. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014;111(22):389-395.
20. Bichakjian CK, Olencki T, et al. **Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology**. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(5):574-97
21. Quirk C, Gebauer K et al. **Sustained clearance of superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod cream 5%: results of a prospective 5-year study**. *Cutis*. 2010; 85(6):318-24.
22. Bath-Hextall F, Ozolins M, et al. **Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial**. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):96-105.
23. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, et al. **Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe**. *Br J Dermatol*. 2005;152:939–947.
24. Spaner DE, Miller RL, Mena J, et al. **Regression of lymphomatous skin deposits in a chronic lymphocytic leukemia patient treated with the Toll-like receptor-7/8 agonist, imiquimod**. *Leuk Lymphoma*. 2005; 46(6): 935-939.
25. Djawari D.: **Therapy-resistant disseminated verrucae in an atopic patient with cellular immunodeficiency--successful topical treatment with imiquimod**. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2003; 1(7):565-567.
26. Vida D et al. **Efficacy of Imiquimod for the Expression of Bcl-2, Ki67, p53 and Basal Cell Carcinoma Apoptosis**. *Br J Dermatol* 2004; 151(3):656-662
27. P. Fox, Lindy; Hans F. Merk y David R. Bickers *Farmacología dermatológica* (11ª edición). México: The McGraw-Hill. 2016 p. 1696
28. Gollnick H, Barona CG, Frank RG, Ruzicka T, Megahed M, Maus J, et al. **Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe**. *Eur J Dermatol*. 2008;18:677–82.
29. Eigentler TK, Kamin A, et al. **A phase III, randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied thrice weekly for 8 and 12 weeks in the treatment of low- risk nodular basal cell carcinoma**. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57: 616–21
30. Kelleners-Smeets, Nicole W.J. et al. **Treatment of Low-Risk Basal Cell Carcinoma**. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137(3):539 - 540

