

112402



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DIRECCION DE  
PRESTACIONES MEDICAS DIRECCION REGIONAL SIGLO XXI  
DELEGACION 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL HOSPITAL  
DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

## **SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DEL CARCINOMA EPIDERMÓIDE ASOCIADO A ULCERA DE MARJOLIN**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:  
**CIRUGIA ONCOLOGICA**

PRESENTA:

**DR. FEDERICO CASSAB LOPEZ**

ASESOR DE TESIS:

**DR. JOSE FRANCISCO GALLEGOS HERNANDEZ**

SERVICIO DE TUMORES DE CABEZA, CUELLO Y PIEL  
DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CENTRO  
MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



**IMSS**

**MEXICO D. F.**

**2004**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



CENTRO MEDICO NACIONAL  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
ENSEÑANZA E INVESTIGACION

**DR. SERAFÍN DELGADO GALLARDO**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

**DR. PEDRO LUNA PEREZ**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGIA QUIRÚRGICA  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

**DR. JOSE FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ**  
JEFE DEL SERVICIO DE TUMORES DE CABEZA, CUELLO Y PIEL  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
(ASESOR DE TESIS)



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

**AGRADECIMIENTOS:**

**A mi Esposa Elsa, por su inagotable apoyo en este camino emprendido juntos.**

**A mis Padres por su apoyo incondicional durante toda mi preparación y desarrollo durante todos los días de mi vida.**

**A Todos mis maestros que de alguna u otra forma sembraron conocimiento para este nuevo proyecto de vida.**

**Además a todas las personas, familiares y amigos que siempre tuvieron fe en mi... a todos ustedes.**

***Mil gracias.***

**INDICE:**

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
HIPÓTESIS.....	6
OBJETIVOS.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	6
RESULTADOS.....	7
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIÓN.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	21

## **RESUMEN**

### **SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DEL CARCINOMA EPIDERMOIDE ASOCIADO A ULCERA DE MARJOLIN**

#### **INTRODUCCION.**

El carcinoma epidermoide asociado a una cicatriz por quemadura tiene su primera descripción por Cornelius Celsus, sin embargo adquiere su nombre a partir de la descripción realizada por MARJOLIN en 1823.

También se le ha denominado a lo largo de los años como: Carcinoma de las quemaduras, Carcinoma Karro o Carcinoma de las extremidades.

Esta presentación es una variante clínica del carcinoma epidermoide la piel la cual es agresiva, se encuentra asociada a quemaduras y algunos autores lo refieren también como el carcinoma epidermoide asociado a traumatismo crónico.

Desde el punto de vista Epidemiológico, es más frecuente en Asia en países como China, India y Japón. Las lesiones habitualmente pueden presentarse hasta 30 o más años posteriores a una quemadura, afecta predominantemente las extremidades y se desarrolla hasta en el 2% de todas las cicatrices asociadas a quemaduras, así como a enfermos inmunocomprometidos.

El Cuadro clínico clásico asociado a este tipo de neoplasia es en primer lugar el antecedente de quemadura, el traumatismo crónico del área afectada, lesión ulcero infiltrante de tipo exofítico, la cual se desarrolla sobre una cicatriz, sobre un injerto, además de en algunos casos asociarse a melanoma, carcinoma de células basales y algunos sarcomas. El antecedente de quemadura puede predecir la aparición de la neoplasia de 6 a 30 años posteriores a esta.

Es considerado dentro de los factores de mal pronóstico para el carcinoma epidermoide de las extremidades además del tamaño, la profundidad de la lesión, el grado de diferenciación celular, el sitio anatómico afectado, el tratamiento previo recibido, la invasión perineural y la inmunosupresión.

El carcinoma epidermoide asociado a ulcera de Marjolin es de mal pronóstico, es agresivo, con tasa de recurrencia que alcanza el 60%, con la presencia de metástasis linfáticas hasta un 30% y una tasa de supervivencia global del 10 al 30% a 5 años.

El Tratamiento asociado a este tipo de lesiones incluye: una disección amplia de la lesión primaria con involucro ganglionar local con Radioterapia profiláctica para las lesiones grado I y grado II, la amputación para las lesiones con factores adversos grado II y III.

Por lo que el tratamiento de lesiones grado I incluye: resección amplia con márgenes de 1.8 a 2.0 cm con técnica de Mohs. Las lesiones Grado I o II se exciden con resección amplia > de 2.0 cm más Radioterapia profiláctica o bien disección ganglionar. Las lesiones grado III deben tratarse con resección amplia seguida de disección ganglionar y radioterapia adyuvante o bien con amputación.

## **OBJETIVO.**

Identificar mediante un análisis retrospectivo, descriptivo, y observacional los factores de mal pronóstico y las estrategias del tratamiento que impactan en mejorar la evolución a largo plazo del carcinoma epidermoide asociado a ulcera de Marjolin.

## **MATERIAL PACIENTES Y METODOS.**

Se realiza revisión retrospectiva descriptiva y observacional, utilizando como universo de trabajo de los archivos clínicos del servicio de cabeza – cuello y piel de todos los paciente operados de carcinoma epidermoide de piel asociados a quemaduras o lesiones y cicatrices previas, realizándose un análisis descriptivo de medias y porcentajes de las variables de presentación, agente lesivo, etapa clínica de la enfermedad y modalidades del tratamiento con la finalidad de identificar alguna que impacte en el control local de la enfermedad, período libre de enfermedad y sobrevida a largo plazo.

## **RESULTADOS.**

Se revisaron retrospectivamente los expedientes desde del 2000 al 2003 identificándose 25 pacientes, 23 mujeres y 22 hombres con un promedio de edad de 66.4 años, los cuales presentaron o desarrollaron el Carcinoma epidermoide asociado a lesión ulcerosa de la piel en una zona antecedida de algún tipo de traumatismo. El tiempo de presentación promedio desde el traumatismo del área afectada posteriormente con un carcinoma epidermoide fue de 109 meses ( 9.1 años). Dentro de los agentes lesivos más identificados se encontraron las quemaduras en el 56% seguidas de infecciones graves de la piel 20% y posteriormente el trauma corto contundente con el 12%. En todos los casos se llegó al diagnóstico mediante biopsia incisional de la lesión. La Localización más frecuente encontrada de la lesión fue en las manos (8 pacientes) con el 32%, las piernas, piel cabelluda, antebrazo ( 3 pacientes ) con el 12% y tórax, glúteos y brazo (2 pacientes) con el 8%.

El tamaño promedio de la lesión fue de 5.26 tomándose en cuenta las variables < 2 cm, 2 – 5 cm y > 5 cm. Siendo la lesión mayor de 5 cm la más frecuente con 40%. El Grado de diferenciación celular más comúnmente identificado fue el moderadamente diferenciado con 18 pacientes que constituyeron el 72%.

En todos los casos el tratamiento inicial fue la resección quirúrgica con márgenes en promedio de 2.4 cm (rango de <0.6 cm a 6 cm). El tratamiento más frecuentemente utilizado fue la resección amplia con 18 pacientes (72%), seguida de la amputación con 7 pacientes (28 %). Además se realizaron

amputaciones de rescate en 4 pacientes con recaídas (16%). Las zonas ganglionares portadoras se resecaron sólo en los casos de sospecha clínica o para-clínica de metástasis ganglionares y se efectuó solamente en 9 pacientes (36%).

Se aplicó radioterapia complementaria en 12 casos (48%), en donde se utilizó como complemento a al tratamiento primario tanto a lecho quirúrgico por márgenes cercanos o zona linfáticas portadoras positivas en 6 casos (24%) y como tratamiento para recurrencia en 5 casos (20%) y persistencia de enfermedad e 1 caso (2.5%).

Dentro las variables que se encontraron con significado estadísticamente significativo fueron los márgenes insuficientes  $< 0.6$  cm y el tamaño inicial de la lesión  $> 5$  cm, además de la etapa clínica III manifestada por la presencia de metástasis ganglionares. Otro factor que demostró mal pronóstico fue la localización en piel cabelluda y el tórax en donde se identificaron los 5 de los 6 casos de fallecimiento a causa de enfermedad metastásica siendo los 3 casos en piel cabelluda y los 2 casos en tórax, solo 1 caso de afección de extremidad presento metástasis pulmonares Tanto el sexo, la edad y el grado de diferenciación celular, el tiempo de aparición de la lesión o el agente lesivo no tuvieron significado estadístico en este análisis.

### **CONCLUSIÓN.**

Estos resultados claramente demuestran que el carcinoma epidermoide asociado a la úlcera de Marjolin tiene un componente de agresividad en su curso clínico muy evidente con mayor preponderancia en presentar metástasis tanto en tránsito como a distancia a zonas linfáticas portadoras u órganos a distancia, afectando claramente el la sobrevida. Identificándose como principales factores de mal pronóstico el tamaño de la lesión, los márgenes de resección quirúrgicos insuficientes, y la presencia de metástasis ganglionares al momento del diagnóstico que se manifiesta como variable dependiente de la etapa clínica en base al TNM Etapa III por la presencia de Metástasis N1.

## **INTRODUCCION.**

El carcinoma epidermoide asociado a una cicatriz por quemadura tiene su primera descripción por Cornelius Celsus, sin embargo adquiere su nombre a partir de la descripción realizada por MARJOLIN en 1823.

También se le ha denominado a lo largo de los años como: Carcinoma de las quemaduras, Carcinoma Karro o Carcinoma de las extremidades.

Esta presentación es una variante clínica del carcinoma epidermoide la piel la cual es agresiva, se encuentra asociada a quemaduras y algunos autores lo refieren también como el carcinoma epidermoide asociado a traumatismo crónico. (1)

Desde el punto de vista Epidemiológico, es más frecuente en Asia en países como China, India y Japón. Las lesiones habitualmente pueden presentarse hasta 30 o más años posteriores a una quemadura, afecta predominantemente las extremidades y se desarrolla hasta en el 2% de todas las cicatrices asociadas a quemaduras, así como a enfermos inmuno-comprometidos.

El Cuadro clínico clásico asociado a este tipo de neoplasia es en primer lugar el antecedente de quemadura, el traumatismo crónico del área afectada, lesión ulcero infiltrante de tipo exofítico, la cual se desarrolla sobre una cicatriz, sobre un injerto, además de en algunos casos asociarse a melanoma, carcinoma de células basales y algunos sarcomas. El antecedente de quemadura puede predecir la aparición de la neoplasia de 6 a 30 años posteriores a esta. (1)

Existen reportes aislados de la aparición de cicatrización heterotópica en heridas por quemadura, que no cicatrizan y están asociadas a la presencia de úlcera de Marjolin, siendo este tipo de lesiones reportes aislados se ha visto su asociación con un período de presentación corto < a 2 años. (7) (Fig. 1).

**Fig. 1.- Ejemplo Clínico de un paciente con  
Úlcera de Marjolin en la región dorsal**



Es considerado dentro de los factores de mal pronóstico para el carcinoma epidermoide de las extremidades además del tamaño, la profundidad de la lesión, el grado de diferenciación celular, el sitio anatómico afectado, el tratamiento previo recibido, la invasión perineural y la inmunosupresión.

El carcinoma epidermoide asociado a úlcera de Marjolin es de mal pronóstico, es agresivo, con tasa de recurrencia que alcanza el 60%, con la presencia de metástasis linfáticas hasta un 30% y una tasa de supervivencia global del 10 al 30% a 5 años.

El Tratamiento asociado a este tipo de lesiones incluye: una disección amplia de la lesión primaria con involucro ganglionar local con Radioterapia profiláctica para las lesiones grado I y grado II, la amputación para las lesiones con factores adversos grado II y III.

Por lo que el tratamiento de lesiones grado I incluye: resección amplia con márgenes de 1.8 a 2.0 cm con técnica de Mohs. Las lesiones Grado I o II se exciden con resección amplia > de 2.0 cm más Radioterapia profiláctica o bien disección ganglionar. Las lesiones grado III deben tratarse con resección amplia seguida de disección ganglionar y radioterapia adyuvante o bien con amputación. (2)

Las lesiones asociadas a esta patológica son predominantemente las quemaduras, sin embargo existen reportes de lesiones clasificadas como úlcera de Marjolin en lesiones crónicas que condicionen pérdida de la continuidad de la piel asociadas a múltiples lesiones de otro tipo como son: trombosis venosa profunda, síndrome compartamental, osteomielitis, úlceras de decúbito, etc. Además el período de latencia en el desarrollo de una úlcera de Marjolin también ha sido de singular interés cuando se asocia a otro tipo de lesiones que no sea la cicatriz de una quemadura, ya que se han reportado períodos cortos de latencia de 18 meses en casos de síndrome compartamental de extremidades inferiores, o en úlceras de decúbito. (3), (8)

Otra característica de este tipo de lesiones es la presencia de metástasis en tránsito y ganglionares al momento del diagnóstico en alguno de los casos, sin embargo no se asocia a metástasis ganglionares a distancia salvo en contadas ocasiones, y en mucho menor grado con la presencia de metástasis a distancia. Algunos estudios han mostrado énfasis en considerar a la úlcera de Marjolin como una complicación tardía de las quemaduras. (4)

Las principales histología en más del 99% de las oportunidades son Carcinomas epidermoides, sin embargo en las lesiones que aparecen en un período menor de tiempo al habitual es decir > de 5 años como mínimo, debe descartarse otro tipo de histológicos, algunos estudios han utilizados métodos de inmuno-histoquímica para hacer diagnóstico patológico diferencial identificando que en lesión de con tiempo de evolución corto de 18 a 36 meses existe asociación con neoplasias de tipo mesenquimatoso, que se desarrollan a partir de una cicatriz por quemadura en un tiempo corto posterior al traumatismo. (5)

Existen estudios que han identificado mediante análisis univariado y multivariado, factores pronóstico en el carcinoma epidermoide de tronco y extremidades sin embargo no todas las lesiones estaban asociadas a la úlcera de

Marjolin, concluyendo que el **tamaño de la lesión** al momento del diagnóstico y la **etapa clínica** de la enfermedad son las variables de mayor peso pronóstico, sin embargo también identifican el **tipo de cirugía realizada** y el estado de los **márgenes de la resección quirúrgica**. Concluyendo que la resección quirúrgica con márgenes libres de tumor es el tratamiento de elección y hasta ahora más apropiado para el manejo de éste tipo de lesiones. Además pese al bajo número de metástasis ganglionares, el papel de la disección ganglionar es controvertido excepto en los casos de enfermedad clínicamente evidente; también es necesario mayor investigación en la terapia neoadyuvante por la necesidad de mejorar los resultados funcionales de la cirugía y los resultados cosméticos de la misma. (6)

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Conocer la evolución a largo plazo del carcinoma epidermoide asociado a úlcera de Marjolin de manera controlada en base a la presentación clínica y el resultado terapéutico establecido una vez que el paciente ha sido tratado. Tratando de identificar variables pronósticas que impacten en su evolución.

### **HIPÓTESIS.**

El carcinoma epidermoide asociado a una úlcera de Marjolin tiene una evolución a largo plazo post-terapéutica más sombría si se compara con los factores pronóstico conocidos para el carcinoma epidermoide no asociado a úlcera de Marjolin.

### **OBJETIVOS.**

1. Conocer la evolución a largo plazo de los pacientes identificados en nuestro hospital con el diagnóstico de úlcera de Marjolin.
2. Identificar los factores de mal pronóstico mediante este análisis, que impacten o modifiquen el período libre de enfermedad y la sobre-vida global.

### **MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.**

Se realizó un estudio tipo longitudinal y descriptivo, utilizando como universo de trabajo los expedientes clínicos del servicio de Cabeza, Cuello y Piel del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI). Analizados de manera retrospectiva de Enero de 1987 a Diciembre del 2003.

Se recaudaron 180 expedientes con carcinoma epidermoide de los cuales resultaron en 25 pacientes con diagnóstico de úlcera de Marjolin.

Los criterios de inclusión del estudio fueron; todos aquellos pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de piel, asociados a una lesión ulcerada de piel, la cual se presenta en un área antecedida de un traumatismo dérmico cualquiera que este fuese.

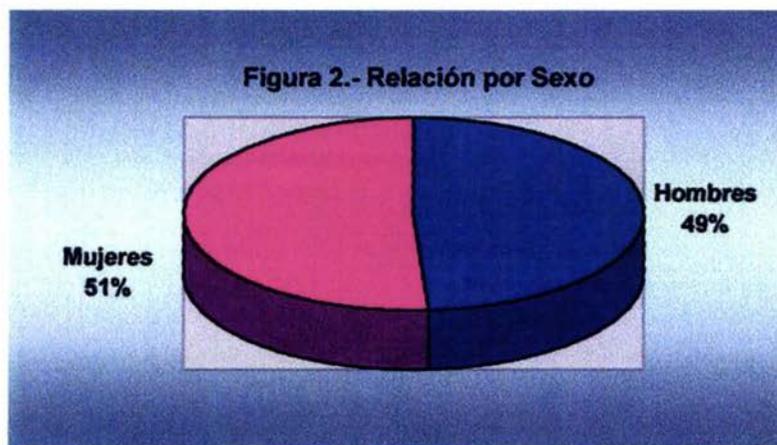
Los criterios de no inclusión fueron; cualquier lesión con histología de carcinoma epidermoide de piel que no estuviera precedida de traumatismo en área afectada y sin la presencia de ulceración. Se excluyeron también a todos los carcinomas de tipo epidermoide no localizados en la piel.

Se realizó una revisión retrospectiva del expediente clínico con el vaciamiento de la información en una hoja pre-diseñada de recolección de datos realizándose un análisis descriptivo de medias y porcentajes. Con análisis estadístico con el programa SPSS para Windows  $\text{TM}$ ; con prueba de rango logístico para el análisis uni-variado y el análisis proporcional de Cox para el análisis multivariado. La distribución de la sobrevivida fue calculada utilizando el método de Kaplan-Meier. (11 - 12)

## **RESULTADOS.**

Se incluyeron un total de 25 pacientes de los cuales fueron 23 mujeres y 22 hombres. Con un promedio de edad de  $68 \pm 4$  años rango (41 años a 86 años). (Fig. 2)

En todos los paciente el diagnóstico de úlcera de Marjolin se realizó mediante biopsia incisional o bien revisión de laminillas, en aquellos pacientes cuya biopsia fue realizada fuera del Hospital de Oncología CMN SXXI.



La Localización anatómica más frecuente de presentación en este estudio fue a nivel de las extremidades superiores con un total de 13 pacientes que correspondieron al 52 % del total de pacientes. En segundo término se vieron afectadas las extremidades inferiores con un total de 6 pacientes que corresponden al 24 %. Otra localización fue a nivel de cabeza y cuello con 4 pacientes (16 %), y finalmente el Tronco con 2 pacientes (8 %). (tabla 1)

**Tabla 1.- Distribución anatómica de las lesiones.**

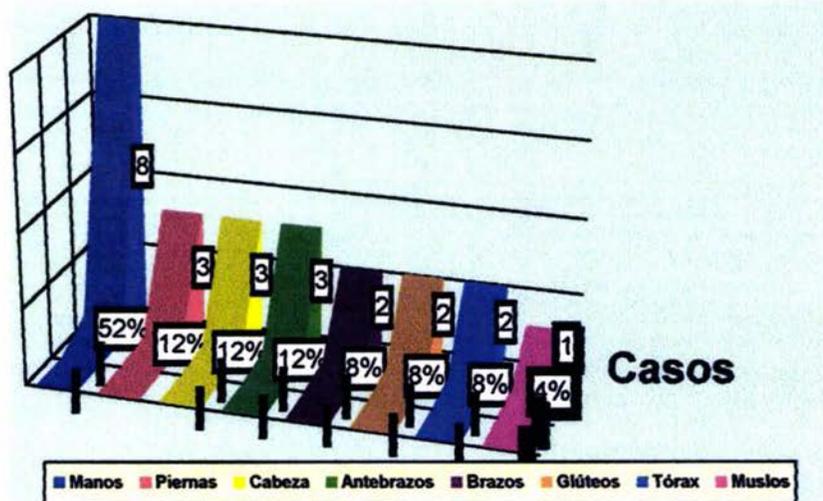
<b>Localización</b>	<b>Número de Pacientes</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Extremidades Superiores</b>	<b>13</b>	<b>56</b>
<b>Extremidades Inferiores</b>	<b>6</b>	<b>24</b>
<b>Cabeza y Cuello</b>	<b>4</b>	<b>16</b>
<b>Tórax</b>	<b>2</b>	<b>8</b>

Las lesiones en las extremidades superiores predominantemente se localizaron en las manos 8 casos (32 %), antebrazos 3 casos (12 %), y brazos 2 casos (8 %).

Las lesiones de las extremidades inferiores se localizaron principalmente en las piernas 3 pacientes (12 %), los glúteos 2 casos (8 %), y el muslo 1 caso (4 %).

La distribución en las lesiones del cabeza y cuello incluyeron: Las lesiones de la piel cabelluda 3 casos (12 %), y las lesiones de la piel de la cara 1 caso (4 %). Finalmente las lesiones en el tronco (Tórax), correspondieron a 2 pacientes (8 %). (Fig. 3)

**Fig. 3.- Distribución anatómica de las lesiones.**



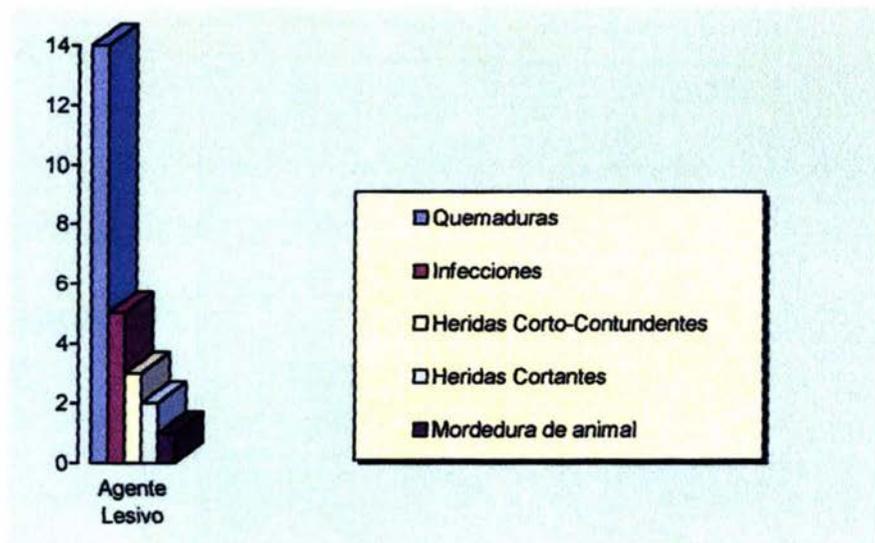
Los principales agentes lesivos causantes de la formación de úlcera de Marjolin fueron: en primer lugar las quemaduras con un total de 14 pacientes, seguida de causas infecciosas de tejidos blandos la cual se presentó en 5 pacientes, la presencia de heridas corto-contundentes presente en 3 casos, heridas cortantes en 2 casos y la mordedura de animal (perro) en 1 caso. (Tabla 2)

**Tabla 2.- Tipo de agente lesivo causal de Úlcera de Marjolin**

Agente Lesivo	Número de Casos (n=)	Porcentaje %
Quemaduras	14	56
Infecciosas	5	20
Heridas Corto-Contundentes	3	12
Heridas Cortantes	2	8
Mordedura de Animal	1	4
Total	25	100

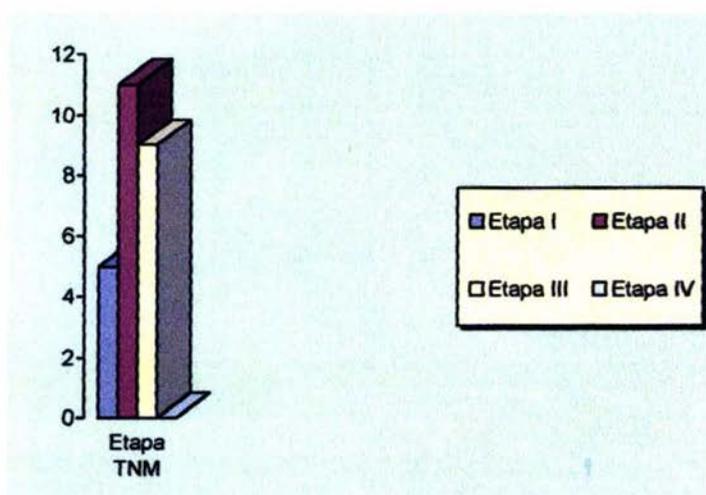
Dentro de las causas infecciosas de tejidos blandos que se presentaron como agente causal de la aparición de úlcera de Marjolin, se encontraron 3 casos de cicatriz de fractura complicada con osteomielitis, 1 caso de úlcera de decúbito y otro caso más de úlcera varicosa infectada. (Fig.- 4)

**Fig. 4.- Distribución por Tipo de Lesión.**



La etapa clínica de presentación tomando en cuenta el sistema TNM (10) del estudio fue la siguiente, del total de 25 pacientes analizados, se identificaron 5 pacientes en Etapa I (T<sub>1</sub>NoMo), es decir lesiones < de 2cms en su diámetro mayor y sin adenopatías loco-regionales afectadas. 11 pacientes en Etapa II (T<sub>2</sub>-T<sub>3</sub>NoMo), es decir lesiones que abarcan > 2 cm. y < de 5 cm. para T<sub>2</sub> y lesiones > de 5 cms para T<sub>3</sub> sin adenopatías positivas, 9 pacientes en etapa III (T<sub>4</sub>NoMo o N<sub>1</sub>), es decir pacientes con invasión extra-dérmica con afección esquelética, muscular o ósea, o bien que tengan metastásis ganglionares regionales. Ningún paciente se presentó en Etapa Iv con Metástasis a distancia al momento del Diagnóstico. (Fig. 5)

Fig. 5.- Distribución Por Etapa Clínica TNM



El número de casos presentados según el TNM predominantemente en este trabajo fueron Etapas II con el 44% de los casos, seguido de la Etapa III con el 36% y finalmente la Etapa I con el 20% de los casos, cabe señalar que las Etapas III se presentaron en 3 casos por afección a estructuras extra-dérmicas como es el caso de tejido músculo-esquelético en los 3 casos de afección por osteomielitis, que equivale al 33.33% de la muestra para la Etapa III, seguida de 6 casos por afección ganglionar que equivale al 66.66% de la muestra de Etapa III. Es interesante la presencia de metástasis ganglionares en el 24% del total de pacientes (n=6).

El grado de diferenciación celular identificado en los 25 pacientes se distribuyó tomando como base el reporte histopatológico en Grado I.- Bien diferenciado, Grado II.- Moderadamente diferenciado y Grado III.- Poco diferenciado; teniendo una distribución en el trabajo de Grado I (n=2), Grado II (n=18) y Grado III (n=5). (Tabla 3)

**Tabla 3.- Distribución por Grado de Diferenciación Celular Histopatológico.**

Grado Celular	Número de Pacientes (n=)	Porcentaje (%)
Bien Diferenciado (Grado I)	2	8
Moderadamente Diferenciado (Grado II)	18	72
Poco Diferenciado (Grado III)	5	20
Total	25	100

El tratamiento principalmente establecido para este tipo de lesiones consistió en la resección amplia ya sea con cierre primario o bien con rotación de colgajos cutáneos o bien con toma y aplicación de injertos, pudiendo o no en caso de adenopatías sospechosas palpables o francamente positivas incluir la disección de la zona linfo-portadora afectada y en total se trataron de esta manera 22 pacientes (88 %) y sólo en 3 casos fue necesaria la amputación como tratamiento de inicio para el control de la enfermedad (12 %).

Los pacientes que ameritaron amputación de primera intención fueron los 2 casos que presentaron afección post-quirúrgica de la pierna secundaria a osteomielitis secundaria a fractura expuesta ameritaron amputación supracondilea de la extremidad con disección de la zona linfo-portadora es decir todos los pacientes eran Etapa III al momento del diagnóstico. Y 1 caso con amputación de Inter.-falangica por tamaño tumoral. (T3)

También existió la necesidad de realizar amputación de rescate a 4 pacientes que presentaron recaída de la enfermedad (16 %). Los 4 pacientes que ameritaron rescate mediante amputación 2 de ellos ameritaron amputación de falange media por recaída y 1 ameritó amputación de la mano por afección en dorso recurrente no rescatable con nueva resección amplia y otro más ameritó amputación trans-diafisiaria de brazo por la presencia de recaída loco-regional en antebrazo extensa. (Tabla 4)

**Tabla 4.- Distribución y tipo de tratamiento utilizado  
Para el manejo quirúrgico de la úlcera de Marjolin.**

Tipo de Tratamiento	No. de pacientes (n=)	Porcentaje (%)
Resección amplia	9	36
Resección amplia + Linfadenectomía regional	4	16
Resección amplia + linfadenectomía regional + Radioterapia	1	4
Resección amplia + Radioterapia.	5	20
Amputación	3	12
Total de pacientes tratados con resección amplia	22	100

Se agregó Radioterapia a un total de 12 pacientes (48 %), como tratamiento adyuvante posterior al manejo quirúrgico y los criterios para su empleo fue la presencia de márgenes de resección cercanos, la presencia de metástasis ganglionares histopatológicamente positivas, el rescate de las recaídas loco-regionales, o bien como tratamiento de persistencia de la enfermedad.

La dosis promedio de radioterapia utilizada para este tipo de lesiones fue de 42.33 Gy. ( $\geq 10.5$ Gy) con un rango de 25 Gy. a 60 Gy.

Ningún paciente en la presente revisión se consideró tributario de recibir ningún tipo de quimioterapia.

El promedio de márgenes logrado durante la primera resección amplia fue de 2.46 mm de media ( $\geq 1.3$  mm), con un rango de 0.6 a 6.0 mm. Se tomó como margen negativo para el análisis estadístico la presencia de margen  $\geq 1.0$  mm y como margen positivo  $\leq 1.0$  mm.

Los resultados alcanzados con el tratamiento establecido al momento del estudio son los siguientes: 1) pacientes vivos sin actividad tumoral (AT) 13 pacientes (52 %). 2) pacientes vivos con actividad tumoral (AT) 3 casos (12 %). 3) pacientes muertos con actividad tumoral (AT) 6 casos (24 %) Y pacientes Muertos sin actividad tumoral (AT) 3 casos (12 %).

Los pacientes vivos con actividad tumoral (AT) 2 presentan recurrencia loco-regional y se han mantenido en vigilancia por no aceptar el manejo propuesto como rescate quirúrgico y ya han recibido radioterapia a dosis suficientes los 2 casos tienen afección local de piel cabelluda, y el paciente restante presenta metástasis pulmonares.

Los pacientes que fallecieron con actividad tumoral (AT) todos fallecieron por la presencia de metástasis a distancia 4 pacientes con metástasis pulmonares, 1 con metástasis a Encéfalo y otro con metástasis mixtas a pulmón y a adenopatías a distancia.

Los pacientes que fallecieron sin datos de actividad tumoral (AT) los 3 casos fueron a consecuencia de cardiopatía crónica e isquémica. El tiempo de seguimiento del presente trabajo fue de 5 años (60 meses). (Fig. 6)

La mediana de sobre-vida fue de 28 meses (rango 0-144 meses), y el porcentaje de sobre-vida global a 5 años fue de 43%.

**Fig. 6.- Estado Clínico de los Pacientes con Ulcera de Marjolin posterior al tratamiento.**



El tiempo promedio de la aparición de las recurrencias fue del rango de 1 a 32 meses con una media de 2.0 meses para recurrencias. Y la media de sobrevida para el grupo de pacientes con recurrencias fue de 13.0 meses, con rango de 3 a 81 meses.

Los factores que tuvieron efecto en la sobrevida están enunciados en la tabla 5. Mediante el análisis univariado, la etapa clínica, el tamaño tumoral, el tipo de procedimiento y el estado de los márgenes mostraron significado estadístico. Pero mediante el análisis multivariado (tabla 6) sólo la etapa clínica y el tamaño tumoral pequeño tuvieron significado estadístico. Tomando como valor estadísticamente significativo una  $p \leq 0.05$ .

**Tabla 5.- Factores que afectan la sobre-vida en el análisis Univariado en pacientes con carcinoma epidermoide asociado a úlcera de Marjolin**

<b>Factor</b>	<b>Mediana de Sobrevida (Meses)</b>	<b>5 años de sobrevida (%)</b>	<b>P</b>
<b>Grado</b>			
Bien Diferenciado	48	46	
Moderadamente Diferenciado	18	33	0.94
Poco Diferenciado	60	55	
<b>Edad</b>			
0.9			
<b>Sexo</b>			
Masculino	15	34	0.69
Femenino	61	57	
<b>Localización</b>			
Extremidades	61	51	
Tronco	7	18	0.09
Metástasis ganglionares	60	57	
<b>Profundidad de invasión</b>			
Piel		100	
Tejidos blandos	48	40	
Hueso	28	36	0.06
<b>Etapa</b>			
I		100	
II		50	
III	25	48	0.04
IV	10	18	
<b>Tipo de Tratamiento</b>			
Resección amplia		57	
Resección amplia + DG	89	57	0.009
Amputación	28	28	
Otras (RT)	5	14	
<b>Márgenes</b>			
Positivo	0	0	
Negativo < 1 mm	3	0	0.005
Negativo > 1 mm	60	100	
Negativo no especificado	18	40	
<b>Tamaño inicial (cm)</b>			
0 - 2		78	
>2 - 5	34	39	
> 5 -10	61	60	0.0001
>10	3	0	

- DG.- Disección Ganglionar
- RT.- Radioterapia

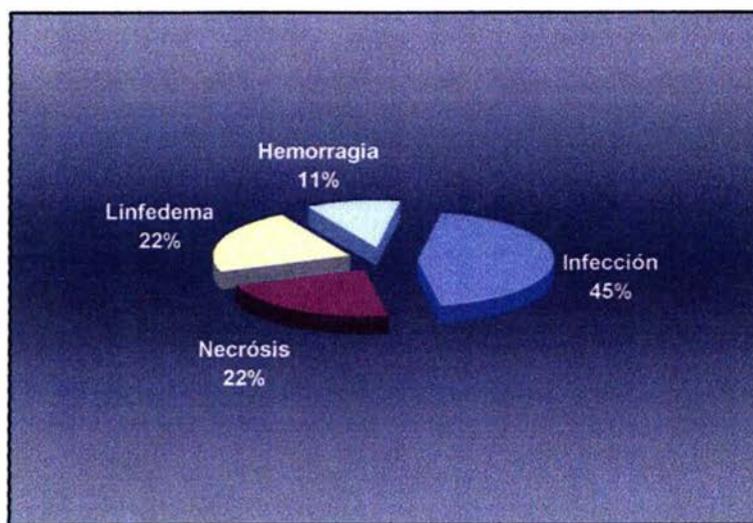
La disección ganglionar fue desarrollada en 13 pacientes y esta incluyó 8 pacientes con disección radical de axila, 4 pacientes con disección radical inguinal y 1 con disección lateral de cuello. Las disecciones se clasificaron como terapéuticas en 12 pacientes y electiva en 1 sólo paciente. La disección electiva se desarrollo en 1 caso con historia de metástasis en tránsito previamente tratadas. La presencia de metástasis ganglionares positivas se encontró en 6 casos de los 13 resecados es decir en el 46.15% de los pacientes sometidos a tratamiento de la zona ganglionar afectada. Todos los pacientes que se resecaron a nivel ganglionar tenían ganglios palpables sospechosos al momento de la planeación quirúrgica y sólo 1 caso ya descrito se trató de manera electiva.

**Tabla 6.- Análisis Multivariado de los factores que afectan la sobrevida de los pacientes con carcinoma epidermoide asociado a úlcera de Marjolin.**

<b><i>Factor</i></b>	<b><i>P</i></b>
Sexo	0.75
Márgenes primarios	0.30
Tipo de Cirugía	0.15
Edad	0.08
Profundidad de la invasión	0.08
Etapas	<b>0.04</b>
Tamaño del primario	<b>0.02</b>

Dentro de las complicaciones que presentaron los pacientes secundarias al tratamiento quirúrgico establecido, en primer lugar se presentó la infección de herida quirúrgica en 4 pacientes, seguida de la necrosis de colgajo / Injerto 2 casos, y la presencia de linfedema en 2 casos, ambos en extremidades inferiores y Hemorragia en 1 caso **Fig. 7**

**Figura 7. Morbilidad secundaria al tratamiento del carcinoma epidermoide asociado a úlcera de Marjolin.**



### **DISCUSIÓN.**

El carcinoma epidermoide de la piel, usualmente se presenta en etapas tempranas lo que lo hace curable en la mayoría de los casos con una amplia variedad de modalidades terapéuticas como: la radioterapia, la criocirugía y la resección quirúrgica habitual. En algunos casos, los pacientes pueden llegar a presentarse en etapas avanzadas debido a un retraso en muchos casos negligente el diagnóstico y tratamiento del padecimiento. En estos casos la cirugía radical y amplia debe efectuarse como principal modalidad de tratamiento para el adecuado control de la enfermedad.

La exposición solar crónica se ha relacionado con la mayoría de los casos de este tipo de lesiones, lo explica su preponderancia en localizarse en las extremidades. Sin embargo existen reportes que demuestran hasta un 40% de aparición de éste tipo de carcinomas en la piel asociados a una condición inflamatoria y crónica, que a su vez se ha asociado a localizarse en regiones variables como lo es el tórax. (7)

La úlcera de Marjolin esta generalmente bien aceptado ser un tumor muy agresivo, teniendo un alto índice de metástasis regionales y un desenlace fatal. Aunque también se trata de una neoplasia bien definida, su tratamiento permanece en controversia. La resección quirúrgica radicales el tratamiento mas apropiado hasta el momento, pero no existe un consenso sobre el tratamiento o la indicación de la disección ganglionar. Si clínicamente las lesiones ganglionares son palpables, por supuesto debe llevarse a cabo un disección ganglionar radical. La mayoría de los estudios no apoyan el realizar una disección ganglionar profiláctica, sin embargo un estudio apoya el manejo profiláctico de la disección ganglionar en este tipo de lesiones cuando se localizan en las extremidades inferiores. (15) El tipo de tratamiento ganglionar definitivamente muestra impacto en el período libre de enfermedad, sin embargo surge la interrogante si ¿Tendrá el mismo valor en los pacientes sin ganglios (No)? Además en los pacientes que se dejaron en vigilancia y no se trató la zona ganglionar recurrieron un 30% a ese nivel, por lo que también surge la pregunta: ¿Existirá un 30% de metástasis ganglionares ocultas al momento del diagnóstico?; el presente estudio no lo puede contestar, ya que únicamente 1 caso aislado se trató la zona ganglionar No de forma electiva, aunque con éxito hasta la fecha.

La úlcera de Marjolin es de mal pronóstico esa es una característica de éstas lesiones y la muerte por la úlcera de Marjolin no es infrecuente. (1)

La incidencia de metástasis de este tipo de lesiones cuando son asociadas a exposición solar esta en el rango del 0.1 al 20% en la mayoría de las series. (15-16) Sin embargo existen reportes en el carcinoma epidermoide no asociado a la exposición solar, alcanza hasta un 42% de enfermedad metastásica y cerca del 40% de estas lesiones se ve asociado a la presencia de una condición inflamatoria crónica antes de desarrollar el carcinoma epidermoide de la piel. (7)

El presente trabajo demostró que la principal causa de muerte es la enfermedad metastásica pulmonar, siendo > 20% el porcentaje de éstas, por lo que esta alta incidencia de enfermedad a distancia, abre otra interrogante: ¿Será necesario utilizar algún tipo de Quimioterapia en éste tipo de pacientes buscando impactar en período libre de enfermedad?.

Aunque la patogénesis del carcinoma epidermoide asociado a la úlcera de Marjolin permanece poco claro y controvertido. Las teorías iniciales sugirieron la presencia de mutaciones celulares en presencia y como resultado de la liberación de toxinas por los tejidos, dañados e isquémicos y nutricional-mente deficientes, los cuales eran los responsables de dichos cambios neoplásicos. (18)

Recientemente la teoría de cambios inmunológicos ha sido más aceptada en donde una obliteración de los canales linfáticos en el sitio de la lesión disminuye los depósitos de antígenos o específicamente disminuye los linfocitos pequeños estimulados a los ganglios linfáticos de dicho sitio, permitiendo el desarrollo y progresión de células tumorales, ya que éstas no pueden ser registradas por el área afectada. (3) Por lo que es importante señalar que el factor **márgenes de resección quirúrgicos** que demostró ser una variable independiente en el análisis univariado ( $P = 0.005$ ) puede estar regida por esta teoría. Así como también puede estar relacionada dicha teoría carcinogénica con el **tamaño inicial tumoral** que en lesiones mayores de 5 cm y hasta 10 cm

demonstró ser variable estadísticamente significativa tanto en análisis univariado como multivariado ( $P = 0.0001$ )

El presente estudio determinó la presencia de metástasis ganglionares al momento del diagnóstico en el 24% de los casos (Etapa III). Determinando que **la disección ganglionar** en análisis univariado fue variable independiente para mejor pronóstico ( $P = 0.009$ ), y que la misma **Etapa III** como variable independiente fue de mal pronóstico y se consolidó como estadísticamente significativa en el análisis multivariado ( $P = 0.04$ ).

El porcentaje de metástasis global fue en 10 de 25 pacientes que constituye el 40% de los casos muy similar a lo reportado en la literatura. También cabe resaltar que la principal causa de muerte por esta enfermedad fue la enfermedad metastásica que se presentó en 6 casos; siendo el porcentaje global de mortalidad en el estudio del 24%. Todos los pacientes fallecieron por enfermedad metastásica excepto 3 que fallecieron de otras patológicas no neoplásicas. Es importante resaltar que la presencia de metástasis a distancia fue superior en este trabajo con un 24 % v. s. 20% de metástasis ganglionares loco-regionales. Lo que se tradujo en un alto índice de mortalidad.

Los pacientes que presentaron recaídas loco-regionales o a distancia no fueron rescatables con el uso de radioterapia con bajos índices de sobre-vida a 5 años (14%).

## **CONCLUSIONES.**

Como conclusión de este trabajo podemos puntualizar:

- El carcinoma epidermoide asociado a úlcera de Marjolin tiene un comportamiento biológico más agresivo por su alta incidencia de enfermedad metastásica.
- El diagnóstico oportuno de estas lesiones y el tratamiento agresivo mediante resección quirúrgica amplia es la modalidad terapéutica principal y es fundamental para lograr un adecuado control de la enfermedad. Ya que la presencia de márgenes adecuados demostró ser un factor de buen pronóstico en el manejo de la úlcera de Marjolin. La radioterapia no demostró ningún beneficio en el período libre de enfermedad ni en sobre-vida como modalidad de tratamiento aún como tratamiento adyuvante o para recurrencias.
- La presencia de afección a las zonas ganglionares demostró ser factor de mal pronóstico por etapa clínica sin embargo determinó la realización de tratamiento a la zona linfo-portadora que provocó una mejora en la sobre-vida cuando se realiza si se compara con los pacientes que no reciben tratamiento quirúrgico a la zona ganglionar afectada. Dado que la presencia de metástasis ganglionares no son poco frecuentes, el tratamiento de la zona ganglionar regional, aún en enfermedad clínica no evidente pudiera impactar en el período libre de enfermedad y sobre-vida.
- La presencia de lesiones mayores de 5 cm obliga a manejos quirúrgicos más radicales que a su vez impactan en el período libre de enfermedad y en sobre-vida. Por lo que el tamaño tumoral no debe tomarse como factor de mal pronóstico en el carcinoma epidermoide asociado a úlcera de Marjolin.

## **BIBLIOGRAFIAS.**

1. Copnu E, Culhaci N. Marjolin's ulcer on the nose. *Burns* 2002; 28: 701-704.
2. De Vita V. Principles and Practice of Oncology. Cancers of the skin; Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 6th ed. 2001; 1474-1476.
3. Thio D, Clarkson JH. Malignant Change after 18 months in a lower limb ulcer: acute Marjolin's revised. *BJPS* 2003; 8: 1-4
4. Tayfun A, Bulent E. The necessity for aggressive treatment with Marjolin's ulcers of the scalp. *Plastic & Reconstructive Surg* 1997; 100: 805-808
5. Copcu E, Aktas A. Thirty-one cases of Marjolin's ulcer. *Clinical & Experimental Dermatology* 2003; 28: 138-141.
6. Celikoz B, Demiriz M. A shorter lag period of mesenchymal malignancy on Marjolin's ulcer. *Burns* 1997; 23: 72-74.
7. North Jr. J, Spellman JE. Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Trunk and Extremity: Analysis of Prognostic Factors. *Journal of Surgical Oncology* 1997; 64: 212-217.
8. Mohammed K, Kanjoor J. Heterotopic calcification in burn scars and non-healing ulcers. *Burns* 2003; 29: 461-468.
9. Ratliff C, Beitz J. Two cases studies of Marjolin's ulcers in patients referred for management of chronic pressure ulcers. *J WOCN* 2002; 29: 266-268.
10. American Joint Committee on Cancer (AJCC): Carcinoma of the skin. In *Staging manual of cancer*, Philadelphia: Lippincott, 1996: 151-154
11. Kaplan EL, Meier P; Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-468
12. Cox DR: Regression models and life-tables. *J R Stat Soc* 1972; B34: 187-220.
13. Fleming MD, Hunt JL. Marjolin's ulcer: a review and reevaluation of difficult problem. *J Burn Care Rehabil* 1990; 11: 460-465.
14. Barr LH, Menard JW. Marjolin's ulcer: the LSU experience. *Cancer* 1983; 52: 173-175.
15. Novick M, Gard DA. Burn sacra carcinoma: a review and analysis of 46 cases. *J Trauma* 1977, 17:(10): 809-817

16. Lund HZ: How Often does squamous cell carcinoma of the skin metastatize? Arch Dermatol 1965; 92: 635-637.
17. Czarnecki D Staples Mmetastases from squamous cell carcinoma of the skin in southern Australia. Dermatology 1994; 189: 52-54
18. Neuman Z Ben-Hur N. Trauma and Skin cancer. Implantation of epidermal elements as possible cause. Plast Reconstr Surg 1963; 32: 649 –956.