



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**UTILIDAD DEL IMIQUIMOD COMO MARCADOR PARA
OBTENER BORDES QUIRÚRGICOS LIBRES EN
PACIENTES CON CARCINOMAS BASOCELULARES DE
ALTO RIESGO EN HOSPITAL CMN "20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. DOLORES MARIBEL ARELLANO VIVERO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO EN:
DERMATOLOGÍA

TUTORES DE TESIS: DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO
DRA. LUCÍA ACHELL NAVA
DR. VICTOR JAIMES HERNANDEZ

NO DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 224.2015

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2015





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 A. ERAZO VALLE SOLÍS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CMN 20 DE NOVIEMBRE-ISSSTE

DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO
JEFE DE SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
CMN 20 DE NOVIEMBRE-ISSSTE

DRA. LUCÍA ACHELL NAVA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
CMN 20 DE NOVIEMBRE-ISSSTE

DR. VICTOR JAIMES HERNANDEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
CMN 20 DE NOVIEMBRE-ISSSTE

DRA. CLAUDIA SHOUP FIERRO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PATOLOGIA
CMN 20 DE NOVIEMBRE-ISSSTE

DRA. DOLORES MARIBEL ARELLANO VIVERO
TESISTA PARA EL CURSO DE POSGRADO EN DERMATOLOGÍA
CMN 20 DE NOVIEMBRE-ISSSTE

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a Dios por haberme dado la sabiduría, el entendimiento y la fortaleza para poder llegar al final de mi carrera, por no haber dejado que me rindiera en ningún momento e iluminarme para salir adelante.

A mis padres, por los consejos sabios que en el momento exacto han sabido darme para no dejarme caer y enfrentar los momentos difíciles. Por ayudarme a tomar las decisiones que me ayudaron a balancear mi vida y a cumplir mis sueños.

A mi querido esposo Sam, quien es mi fuerza vital, mi energía positiva, que esta siempre conmigo, gracias por ser quien ilumina mi camino cuando no hay luz y quien me da la fuerza y palabras de aliento en momentos difíciles.

A la Dra. Sagrario Hierro Orozco, por la confianza que depositó en mí, su constante apoyo, sus indicaciones y orientaciones indispensables en mi formación profesional y personal. Por ser un gran ejemplar de la dermatología no solo en México y por una gran ser humano.

A la Dra. Lucía Achell Nava, dermatóloga talentosa excelente cirujana quien ayudo a que este trabajo se pudiera llevar a cabo, por sus consejos y enseñanzas así como inspiración a continuar actualizándome y que representa para mí un ejemplo a seguir.

Al Dr. Victor Jaimes Hernández, por el apoyo incondicional, experiencia y orientación, que me brindó a lo largo de estos 3 años.

A la Dra. Arellano Hernandez Maricruz, por su disponibilidad, enseñanza y apoyo que me brindó con los pacientes para las resecciones de mayor amplitud.

A mis compañeros y amigos de la carrera, en cada uno de ustedes hay una persona especial. He aprendido y disfrutado con ustedes mis horas de estudio, gracias por la ayuda y su amistad sincera.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	8
HIPÓTESIS.....	10
OBJETIVO.....	11
INTRODUCCIÓN.....	11
MARCO TEÓRICO.....	17
MATERIAL Y MÉTODO.....	25
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES.....	44
BIBLIOGRAFÍA.....	50
ANEXOS.....	53

RESUMEN: El carcinoma basocelular (CBC) aunque es un tumor de baja malignidad, tiene una alta incidencia, que desde el punto de vista de morbilidad, lo hace un problema importante de salud, generando grandes costos en tratamiento. Con respecto al tratamiento son múltiples, aunque el quirúrgico es el que presenta mayor tasa de curación, en el CBC de alto riesgo, esto se encuentra disminuido por lo que la probabilidad de que los bordes quirúrgicos queden tomados por células neoplásicas es mucho mayor, ocasionando múltiples intervenciones quirúrgicas, estrés para los pacientes, mayores costos institucionales así como secuelas cosméticas importantes.

OBJETIVO: Conocer la utilidad del imiquimod para mejorar la delimitación de bordes quirúrgicos a resear al comparar el estado de los bordes quirúrgicos en pacientes con CBC de riesgo alto en el servicio de Dermatología del CMN 20 de Noviembre.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio de cohorte, prospectivo, longitudinal con intervención no comparativo donde se estudió todo el universo de pacientes de la consulta externa en el servicio de Dermatología del CMN 20 de Noviembre-ISSSTE con sospecha de CBC de alto riesgo de acuerdo a los criterios de inclusión de enero 2015 a agosto 2015. Se tomó biopsia incisional corroborando esta patología así como clasificando el estirpe histopatológico y se revisaron los cortes de biopsias cutáneas tomadas a ésta población así como posteriormente se indicó la aplicación de imiquimod crema al 5% durante 2 y 4 semanas con medición respectiva de tumoración en mm así como marcaje con tatuaje de tinta china en el borde de eritema generado con la aplicación previamente comentada y resección de lesión con margen de 7 mm, valorando los márgenes con revisión de los cortes histopatológicos descartando que estos se encontraran tomados por células neoplásicas.

Las variables que se tomaron en cuenta fueron: edad,

género, tipo histológico, tamaño del tumor inicial, a las 2 y 4 semanas márgenes libres de lesión. Se analizó la información mediante análisis multivariado estadístico con cálculo de proporciones de las características de la población y en ciertas variables con medidas de tendencia central.

RESULTADOS: Se encontró CBC de alto riesgo con mayor frecuencia en mujeres con e relación a hombres 1.3:1, así como el tiempo de evolución de las lesiones fue mayor en > de 5 años en un 61.58%, la topografía fue más frecuente en cabeza con 88% y de esta, la región nasal obtuvo un 19.23%, el resto en otras topografías de difícil abordaje como sien, supralabial, canto externo. Y el patrón clínico fue el nodular con un 57.69%. El patrón histológico más frecuente fue el mixto con un 50%, de los cuales los de alto riesgo que predominó fue el infiltrante con un 11.53%. En la revisión de las laminillas de resecciones completas se encontró que 3 pacientes se encontraban sin focos de neoplasia con un 11.53% que correspondían a patrones histopatológico de bajo grado, pero que cumplían criterios de alto riesgo de CBC y todos (100% de los pacientes incluidos) con resección completa de la lesión neoplásica con bordes quirúrgicos libres de lesión.

CONCLUSIONES: En México no se cuenta con cirugía de Mohs en todas las instituciones por su alto costo, por lo que el manejo mayoritario es la escisión quirúrgica convencional con los inconvenientes previamente mencionados, por lo tanto la realización de estudios como este nos permitirá obtener una mejoría en la delimitación de las CBC de alto riesgo con el marcaje con uso de imiquimod y escisión quirúrgica de 7 mm para obtener los bordes quirúrgicos libres de neoplasia de esta manera previniendo recidivas de lesiones con características más agresivas, destructivas y con mayor potencial de invasión locorregional a estructuras vitales, generando mayor comorbilidad para los pacientes.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El CBC se presenta con una variedad de características clínicas y patológicas. La selección apropiada de la terapia depende de las características de la lesión así como factores específicos del paciente. Como bien sabemos en lesiones de riesgo alto el tratamiento de elección es la cirugía de Mohs el cual disminuye el riesgo de recurrencia locorregional, sin embargo esta opción de tratamiento solo se encuentra disponible en unidades médicas especializadas por lo que el tratamiento más ampliamente utilizado en este grupo de pacientes es la escisión quirúrgica convencional. En el CMN "20 de Noviembre" ISSSTE el tratamiento más utilizado en lesiones de riesgo alto es la cirugía convencional por no contar con la cirugía de Mohs.

Se ha observado en nuestro servicio que las lesiones de riesgo alto tienen un riesgo elevado de presentar márgenes positivos así como de recurrencia locorregional a pesar de tomar en cuenta la distancia recomendada para realizar la resección tumoral tomando en cuenta el tipo de CBC (alto vs bajo riesgo), localización anatómica, histopatología y tamaño.

Tomando como antecedente la reacción inflamatoria ocasionada por el tratamiento tópico con imiquimod (utilizado en CBC de riesgo bajo) indicando actividad antitumoral mediada por inmunidad celular en el sitio de aplicación. La presencia de reacción inflamatoria indica la presencia de células tumorales, por lo que la aplicación de

dicho tratamiento periférico a la lesión tumoral primaria podría ayudar a delimitar el campo de cancerización periférico a la lesión tumoral y con ello poder optimizar la identificación de áreas comprometidas por células tumorales y con ello poder delimitar los bordes quirúrgicos libres para llevar a cabo una adecuada resección.

Tomando en cuenta lo anterior se plantea el siguiente cuestionamiento:

¿Es el imiquimod útil como marcador para mejorar la delimitación de márgenes quirúrgicos a resecar en pacientes con CBC de riesgo alto y con ello garantizar la presencia de bordes quirúrgicos negativos en pacientes manejados en el servicio de Dermatología en el CMN “20 de noviembre” ISSSTE?

JUSTIFICACIÓN

El carcinoma basocelular es el tumor de la piel maligno más común en la población. La exposición solar es considerada el principal factor etiológico el cual puede ser localmente destructivo (principalmente en estructuras vitales) y raramente puede ocasionar enfermedad metastásica. En las últimas décadas la incidencia y morbilidad de CBC se ha incrementado a nivel mundial.

El arsenal terapéutico para el tratamiento de los carcinomas basocelulares hoy en día es muy amplio. No obstante existen pocos estudios controlados, aleatorizados con seguimiento a 5 años que comparen la eficacia de los diferentes tratamientos. Esto es difícil, debido

probablemente a que la eficacia de los mismos depende de varios factores: los derivados del propio tumor, del paciente, de la técnica y del manejo de ella hecho por el dermatólogo.

Los enfoques de tratamientos actuales para el CBC de alto riesgo son: la cirugía de Mohs, escisión quirúrgica convencional, electrodissección con curetaje y radioterapia siendo la cirugía de Mohs el tratamiento de elección ya que se optimiza el control de los márgenes tumorales con evaluación del 100% de los márgenes con cura a 5 años de 98 a 99% en CBC primarios y 95% en CBC recurrente. Sin embargo es una técnica costosa, poco accesible a todas las unidades hospitalarias y requiere personal capacitado para la realización de esta técnica. En el CMN 20 de Noviembre ISSSTE no se cuenta con los recursos para el manejo de CBC de alto riesgo con esta técnica por lo que son manejados con escisión quirúrgica convencional la cual ofrece menores porcentajes de cura (57% - 82% dependiente el tamaño de la lesión y localización) en comparación con la cirugía de Mohs. Con el uso de la escisión quirúrgica convencional se ha encontrado en nuestro servicio porcentajes de cura similares a lo reportado en la literatura a nivel mundial, siendo necesario en los pacientes con bordes positivos la re intervención quirúrgica en un segundo tiempo, para la ampliación de márgenes generando resecciones quirúrgicas de mayor tamaño ocasionando defectos estéticos mayores, mayor costo en la atención del paciente así como retraso en la atención del mismo generando al paciente estrés y angustia ante la persistencia de la lesión tumoral.

Por lo anterior se propone el uso de imiquimod (opción de tratamiento recomendado en CBC de riesgo bajo) para mejorar la delimitación de los bordes quirúrgicos en CBC de alto riesgo tomando como antecedente la reacción inflamatoria generada por el imiquimod manifestada como eritema el cual refleja la presencia de células tumorales en los sitios donde fue aplicado. Con este manejo se pretende delimitar la tumoración y con ello obtener bordes quirúrgicos libres de tumor evitando múltiples intervenciones quirúrgicas para ampliación de márgenes, mejor planeación de la cirugía a realizar, mejores resultados estéticos, menor estrés para el paciente y menor costo para la institución y con mejor pronóstico de la lesión.

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna:

El uso de imiquimod en pacientes con carcinoma basocelular es útil como marcador para mejorar la delimitación de los bordes quirúrgicos a reseca libres de células tumorales.

Hipótesis nula:

El uso de imiquimod en pacientes con carcinoma basocelular no es útil como marcador para mejorar la delimitación de los bordes quirúrgicos a reseca libres de células tumorales.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la utilidad del imiquimod para mejorar la delimitación de bordes quirúrgicos a reseca al comparar el estado de los bordes quirúrgicos en pacientes con CBC de riesgo alto en el servicio de Dermatología del CMN 20 de Noviembre.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Conocer las variedades clínicas e histológicas más frecuentes de esta neoplasia.en el CMN

-Identificar la frecuencia de la topografía de las lesiones. en el CMN

-Determinar si existe relación entre el área de eritema ocasionada por el imiquimod y el área afectada por células neoplásicas, evaluadas en milímetros y mediante estudio de histopatología.

-Medir los bordes quirúrgicos promedio utilizados en la resección tumoral en pacientes que utilizaron imiquimod.

INTRODUCCIÓN

Generalidades

El cáncer de piel no melanocítico se divide en 2: carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE) son las neoplasias más comunes a nivel mundial. En Estado Unidos se estimó en el 2006 una incidencia de más de 3.5 millones de casos diagnosticados ese mismo año, esta incidencia excede la incidencia de todos los canceres combinados, sin embargo se ha reportado un incremento rápido y progresivo en este grupo de neoplasias en los últimos años.^{2,6}

El CBC es 4 a 5 veces más frecuente que el CCE aunque raramente metastásico, tanto el CBC como CCE pueden producir destrucción local substancial, además de desfiguración y afección de amplias zonas de tejidos blandos, cartílago y hueso traduciéndose en altos costos en el tratamiento.⁴

La mayoría de los tumores se desarrollan en áreas de exposición solar especialmente en cabeza y cuello (80% de los casos), así mismo por la localización cuentan con riesgo elevado de recurrencia en comparación con los que se desarrollan en tronco y extremidades.

Epidemiología

Se estima que hay 750.000 casos por año en los EE.UU, con 175 casos por cada 100.000 casos notificados en estadounidenses. La tasa anual es del 1-2%. Es diagnosticado comúnmente en adultos mayores (40-80 años). El riesgo de desarrollo de un nuevo carcinoma basocelular en pacientes con previo CBC se estima en un 44% en tres años.⁶

La tasa de incidencia de esta enfermedad ha aumentado a nivel mundial durante las últimas décadas con riesgo de desarrollo del 30%. Según las estadísticas del 2008 de la Sociedad Americana de Cáncer, la incidencia anual de cáncer de piel no melanoma se estima en 1,3 millones de casos, de los cuales el 75% corresponde a carcinoma basocelular.³

En México no se cuenta con datos estadísticos a nivel nacional, contando con reportes aislados por instituciones de la situación epidemiológica de este grupo de neoplasias. Según el último reporte del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en el 2004, el cáncer de piel reporto el 3er lugar general de incidencia;

según datos del Instituto Nacional de Cancerología en el 2008 el cáncer de piel ocupó el primer lugar de consulta en hombres y el cuarto en mujeres. 1

Factores de riesgo

Numerosos factores de riesgo han sido asociados con este tipo de neoplasias. El carcinógeno ambiental más importante reconocido es la exposición solar. La radiación ultravioleta es la causa principal del cáncer de piel.²

La radiación ultravioleta (tipo A y B principalmente) liberan grandes cantidades de energía que produce cambios irreversibles en la piel y daña directamente al ADN, impidiendo la auto reparación y producen lesiones premalignas y cáncer de piel en cualquiera de sus expresiones.^{3,7} Otros factores de riesgo ambiental para cáncer de piel incluyen: disminución de la capa de ozono y exposición a los rayos X, rayos gama, cobalto, arsénico o a los hidrocarburos aromáticos (carbón, petróleo y gas natural). Otros factores causales son: predisposición genética relacionada con los fototipos de piel I y II, sexo femenino (proporción 2:1) y mutaciones originadas en el gen supresor P-53 y N-ras.^{4,7}

Etiopatogenia

Es multifactorial, dado que tanto factores constitucionales como ambientales juegan un papel fundamental en su desarrollo, se originan a partir de las células pluripotenciales de la zona basal de la epidermis y de la vaina radicular externa del pelo, a nivel del istmo y la protuberancia. El más importante de los factores involucrados, es la exposición a las radiaciones ultravioletas (UV), con un incremento importante de estos tumores en las últimas décadas, por disminución de la

capa de ozono, estas producen inmunosupresión y daños en el ADN alterando el proceso normal de reparación.

El gen que más habitualmente experimenta algún tipo de alteración en el CBC es el gen supresor tumoral PTCH (human homologue Drosophila patched gene), localizado en el cromosoma 9q, las mutaciones que causan desactivación de PTCH simulan la unión de Hedgehog, determinando una activación constitutiva de Gli, ocasionando incremento en la transcripción, con proliferación celular. La segunda alteración más frecuente son las mutaciones puntuales inducidas por la radiación UV en el gen p53, lo que ocasiona que las células sean resistentes a los mecanismos de apoptosis y puedan llegar a malignizarse. Las frecuencias de mutaciones de ras oscila entre 0-30%, un pequeño número de CBC esporádicos se han descrito mutaciones en el locus CDKN2A.2

Cuadro clínico

La topografía habitual es en áreas fotoexpuestas, aunque el 70% de los casos primarios de CBC ocurren en la cabeza o la piel del cuello; el 85% de los casos metastásicos y 90% de los casos recurrentes se producen en estos sitios.6

Dependiendo de su morfología se clasifican en: CBC nodular, superficial, pseudoquístico, esclerosante o morfeiforme, plano cicatrizal o escleroatrófico, multicéntrico, aberrante, fibroepitelioma de Pinkus y Ulcus rodens15.

Las características típicas del CBC, se definen en el CBC nodular también llamado nódulo-ulcerativo: este tumor representa el 50-54% de los CBC, se caracteriza por ser

una neoformación de bordes perlados, con telangiectasias en su superficie, su centro puede estar levemente deprimido, son asintomáticos, sin embargo, a medida que crece la lesión se puede ulcerar, cubriéndose de una costra serohemática, con riesgo de sangrado fácil.2,6

Otras variantes clínicas son el CBC superficial (9 al 11% de los CBC) se manifiesta en forma de placa eritemato-escamosa, tipo psoriasiforme, frecuente en tronco y extremidades. El CBC multicéntrico posee un crecimiento difuso en extensión, lo que dificulta la precisión de los márgenes de seguridad.2,6

El CBC quístico constituye el 4 a 8% de los tumores, son pápulas o placas redondeadas, bien definidas, de color gris azulado y áreas perladas. Su superficie es lisa con algunas telangiectasias. El CBC morfeiforme o esclerosante es el más agresivo, corresponde al 2% de los CBC se presenta como una placa esclerótica, blanquecina, con telangiectasias e indurado a la palpación.2

El Ulcus Rodens se caracteriza por ser una úlcera serpiginosa y penetrante, de crecimiento lento que alcanza gran tamaño; infiltra y erosiona haciéndose mutilante. El fibroepitelioma de Pinkus es una lesión papular sésil, elevada y de color piel o nodular, de superficie verrugosa, que se ubica en la parte inferior del tronco, región lumbosacra, ingles y muslos. El CBC aberrante corresponde a CBC que aparecen en sitios poco frecuentes como el escroto, la vulva, periné, pezones, axilas, periungueales.2

En general, todas las variedades clínicas pueden ser pigmentadas y ulceradas, con excepción del CBC esclerodermiforme que no se ulcera.15. El CBC pigmentado (6% de los CBC) presenta una pigmentación marrón o negra, generalmente moteada.2,6

Diagnóstico

Se realiza con la sospecha clínica pero corroborado por histopatología.2,6

Histopatología

Las características histológicas son de suma importancia ya que dependiendo del estirpe histológico se catalogan de bajo o alto grado ya que la diferenciación celular se correlaciona con el resultado así como con la infiltración de tejidos adyacentes.^{2,6}

Histológicamente presentan agregados de células basaloides en empalizada que pueden presentar calcificación y mucina de forma centralizada. La actividad mitótica es generalmente leve y en los alrededores de estas células basaloides pueden presentar retracción del estroma y fibrosis. El subtipo nodular y superficial son las variedades prototipo del carcinoma basocelular más frecuentes y con tendencia a ser menos agresivos.¹⁴

Los subtipos los de alto riesgo se ha demostrado que no son tan infrecuentes. En un estudio basado en 11 187 casos de carcinoma basocelulares se encontró una incidencia 0.1% de los tumores morfeiformes, mientras que un estudio de 13 457 pacientes en un centro de referencia dermatopatológico se encontró una incidencia de 6.2% en tumores de alto grado. Los grandes estudios en centros de referencia han informado subtipos histopatológicos agresivos de carcinoma basocelular de 2.5 a 44% con mayor riesgo clínico. ¹⁶

El subtipo histológico de CBC es un predictor de riesgo de recurrencia motivo por el cual es importante diferenciar al subtipo nodular y superficial de aquellos considerados de crecimiento agresivo (micronodular, infiltrativo, esclerosante y metatípico) ya que este último grupo tienen mayor riesgo de recurrencia.⁴

Los subtipos histológicos agresivos de carcinoma basocelular requieren varias resecciones quirúrgicas para lograr márgenes libres de tumor. El 37% requieren tres o más etapas quirúrgicas, en comparación con un promedio 1.6 de etapas quirúrgicas en muestras histológicas de casos de carcinoma basocelular de bajo riesgo. Los subtipos agresivos son también asociados con márgenes residuales positivos (21,8% de los 239 casos). Por el contrario, 379 de 399 (95%) subtipos no agresivos (nodular y superficial) se eliminaron por completo mediante una simple escisión quirúrgica. 16,17.

MARCO TEÓRICO

El tratamiento del CBC es necesario debido a la invasión local, agresividad y efectos destructivos en la piel y tejidos circundantes.12,9

Características tumorales como tamaño, localización y tipo histológico influyen en la probabilidad de invasión tumoral profunda así como la recurrencia de CBC después del tratamiento.8,9,12

Actualmente hay múltiples tratamientos para el carcinoma basocelular: quirúrgico, criocirugía, radioterapia, terapia fotodinámica, imiquimod tópico, 5-fluorouracilo tópico e intralesional, interferón intralesional e inhibidores de la vía Hedgehog.12

De manera esquemática podemos dividir las diferentes modalidades terapéuticas en dos grandes categorías, que son los tratamientos quirúrgicos vs no quirúrgicos.12,9

Las lesiones con riesgo alto de recurrencia pueden beneficiarse de la cirugía micrográfica de Mohs, ya que nos permite la evaluación de todos los márgenes del tejido extirpado. Tratamientos alternativos incluye la escisión quirúrgica convencional y la radioterapia. Otras alternativas de tratamiento son: electrodissección con curetaje, criocirugía, y tratamientos tópicos (5FU o imiquimod) no son recomendados para el manejo de CBC de alto grado.

Ciertas características clínicas y patológicas del CBC son asociados con elevado riesgo de recurrencia después del tratamiento primario. La recurrencia de CBC puede aparecer meses o años después del tratamiento inicial conduciendo a destrucción local, morbilidad, incremento en el riesgo de metástasis y la necesidad para un retratamiento.^{8,9,12}

Las siguientes características han sido propuestas como factores asociados con incremento en el riesgo de recurrencia del tumor:

Tamaño y localización.

- Mayor > 6mm diámetro en áreas de alto riesgo (región centro-facial), nariz, labios, párpados, cejas, región periorbitaria, mentón, mandíbula, orejas, áreas preauriculares y posauriculares, manos y pies)

- Más de 10 mm diámetro en otras áreas de cabeza y cuello.

-Más de 20 mm diámetro en cualquier otra parte del cuerpo.

Características patológicas agresivas.

-Morfeiforme, esclerosante, Infiltrante mixto.

-Micronodular.

-Basoescamoso

-Metatípico

Lesiones recurrentes.

Lesiones en sitios de radioterapia previa.

Lesiones en pacientes inmunocomprometidos.

Invasión perineural y vascular.

Lesiones con bordes mal definidos.

Tiempo de evolución mayor a 5 años sin tratamiento.

Una selección apropiada de tratamiento es basada en la evaluación de los siguientes factores:

-Lesiones en áreas de riesgo alto son más propensas a tener subtipos histológicamente agresivos.

-Muchas zonas de alto riesgo en la cara representan planos de exfoliación embriológicos, estos sitios ofrecen relativamente poca resistencia a la invasión tumoral.

-Afección de estructuras críticas o áreas cosméticamente sensibles hacen difícil que la extirpación completa del tumor sin dejar deterioro estético o funcional.

-Tumores grandes pueden tener un crecimiento subclínico extenso, requiriendo márgenes de escisión más amplios para eliminación de la enfermedad.

Enfoques de Tratamiento.

- **Cirugía de Mohs.** Técnica quirúrgica especializada Tratamiento de elección para CBC de riesgo alto. Se optimiza el control de los márgenes tumorales, minimizando la cantidad de tejidos normal que debe ser resecado. Se realiza una evaluación del 100 % de los márgenes. Los porcentajes de cura a 5 años son de 98 a 99% en CBC primarios y 95% en CBC recurrente. Una de las desventajas de esta técnica quirúrgica es el costo elevados comparado con la escisión quirúrgica estándar.
- **Escisión Quirúrgica convencional.** Consiste en la extirpación con márgenes del tumor. Según la NCCN, estos márgenes deberían ser de 4mm en el caso de carcinoma basocelular de bajo riesgo, y de 5-10mm de margen cuando se trate de un carcinoma basocelular de alto riesgo con una media de 7 mm.⁴

Las tasas de resección incompleta reportadas en estudios retrospectivos varían en rangos de 6,3–25% y en estudios prospectivos del 2-18%.²⁵

Existe una tasa de recurrencia a los 5 años de 17% cuando el borde periférico está afectado y del 33% cuando el margen profundo es positivo.²⁵

Respecto a los márgenes de resección, se han propuesto diversas medidas con sustentación científica, en donde los tumores de 1 a 2 cm de

diámetro, con patrón histológico infiltrativo, se obtienen márgenes negativos en el 82% si se resecan con de 5mm de margen, 66% con 3mm de margen y solo 52% si se extirpan con 2mm de margen. Por tanto algunos autores sugieren que patrones histológicos agresivo (metatípico, basoescamoso, infiltrativo o micronodular), mayores de 2 cm o recurrentes, requerirían márgenes mínimos de 5–10mm para obtener márgenes libres de tumor en un 95%.^{9,25,26}

Esta técnica ofrece bajos porcentajes de cura en comparación con la cirugía de Mohs, proporciona la evaluación patológica de sólo una pequeña fracción del margen de escisión sin embargo es más rápido, menos costoso y más ampliamente disponible que la cirugía de Mohs. Los porcentajes de cura en lesiones de riesgo alto en CBC primarios: 88% en lesiones >15 mm, 83% en lesiones >20 mm y 77% en lesiones >30 mm. Lesiones localizadas en áreas de riesgo alto de la cara y cabeza se reportan porcentajes de 57 a 82%. Tumores recurrentes de 83 a 92%.^{25,26}

La escisión incompleta también puede contribuir a la evolución de un fenotipo agresivo, quizás debido a la presencia de tejido cicatrizal, que oscurece el seguimiento y el retraso clínico en la detección de la recidiva, quedando atrapadas las células malignas en tejido fibroso, y puede favorecer la migración de células neoplásicas a los tejidos profundos adyacentes así como la proliferación de las mismas. Se realizó un estudio retrospectivo de 1392 pacientes con carcinoma basocelular, 97 de 99 con localizaron en cabeza y el cuello presentaron resección incompleta, presentando las tasas más

altas de recidivas en la nariz y área periorbital. 13,14.

- **Electrodissección y Curetaje.** Procedimiento rápido y fácilmente realizado en CBC, el procedimiento no incluye confirmación histológica del tumor removido por lo tanto no es apropiado para CBC con características clínicas o histológicas que sugieran un riesgo elevado de recurrencia tumoral. Esta opción de tratamiento es más apropiado para CBC superficial o nodular de riesgo bajo de aparición en tronco y extremidades. Una de las contraindicaciones para su uso es en lesiones de la región centrofacial ya que los brotes tumorales puede ser extendido más allá con el curetaje.4,25,26

- **Radioterapia.** Tratamiento no invasivo indicado en aquellos pacientes ancianos con CBC de riesgo alto que no son candidatos a tratamiento quirúrgico. Las principales ventajas de esta opción de tratamiento es la relativa preservación de cosmética y funcional de estructuras importantes, es no invasiva y no dolorosa.

Las desventajas de esta opción de tratamiento incluye la necesidad de realizar múltiples visitas clínicas, costo elevado, potencial riesgo de efectos adversos a largo plazo y la no a evaluación patológica de los márgenes tumorales. Los porcentajes de cura a 5 años van del 91 al 93% para pacientes sin tratamiento previo con porcentajes más altos en pacientes con lesiones de bajo grado. Los CBC que recurren después de RT puede tener un comportamiento agresivo en comparación con aquellos que recurren después de un procedimiento quirúrgico además de presentar porcentajes

elevados de segunda recurrencia y metástasis a distancia.4, 25,26

Otras opciones de tratamiento en CBC riesgo bajo.

Tratamientos tópicos. Las opciones de tratamiento tópico incluye 5 fluoracilo (5FU) e imiquimod. Estos agentes están indicados en lesiones superficiales de bajo grado. Deben ser aplicados por varias semanas ocasionando una reacción inflamatoria en el sitio de aplicación en ambos casos. 4,25,26

- **5FU tópico.** Interfiere con la síntesis de DNA al inhibir la timidilato sintasa, las células que proliferan rápidamente son más sensibles a su efecto citotóxico. Las cremas al 5% son usadas para el tratamiento del CBC. El tratamiento requiere la aplicación de 10 o más semanas dependiendo de la respuesta clínica. En los sitios de actividad tumoral el 5FU tópico ocasiona una leve reacción inflamatoria en el sitio tratado el cual indica la presencia de actividad tumoral.4,25,26
- **Imiquimod.** (Crema al 5%) es un modificador de la respuesta inmune que estimula vías inmune innata y adaptativa, resultando en un efecto antiviral, antitumoral y propiedades inmunorreguladoras. El imiquimod es un estimulador de la respuesta inmune innata a través de la inducción, la síntesis y liberación de citocinas, tales como interferón- α (IFN- α) e IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12 por medio de la activación del receptor 7 de tipo toll (TLR7). Aprobado por la FDA para el tratamiento del CBC superficial en sitios de bajo riesgo. Se cree que promueve la apoptosis de las células tumorales que

desarrollan mecanismos anti apoptóticos, así mismo estimulan a los monocitos, macrófagos, y células dendríticas que producen citocinas que estimulan la inmunidad mediada por células. Múltiples estudios han evaluado el beneficio de uso de Imiquimod en CBC superficial y nodular.20,23

La aplicación de imiquimod ocasiona una reacción inflamatoria manifestada como eritema, erosión y aparición de costras, la severidad o intensidad de estas manifestaciones se asocia con porcentajes elevados de curación.20,23,24

Pocos estudios aleatorizados han evaluados el uso de imiquimod como terapia neoadyuvante por CBC nodular. En un estudio aleatorizado de 70 pacientes con CBC nodular en región facial que recibieron 4 semanas de tratamiento con imiquimod fue asociado con reducción en el tamaño tumoral así como disminución en el defecto ocasionado por la cirugía. Por lo anterior el imiquimod es usado para el tratamiento de CBC primario superficial en sitio de bajo riesgo no candidatos a tratamiento quirúrgico o con expectativa de vida limitada. 20,23,24

Las contraindicaciones son hipersensibilidad así como áreas de piel despitelizadas, ulceradas o irritadas.

La dosis recomendada es aplicación tópica al 5% diaria durante 6-10 horas en capa fina sobre las lesiones a tratar o 5 veces a la semana por 6 semanas para erradicación de carcinomas basocelulares de bajo grado. 20,23

Tiene una categoría B para el embarazo y la reacción esperada es restringida a la zona de

aplicación como eritema, ulceración, edema, descamación y con efectos adversos sistémicos posibles son: síntomas gripales, fatiga, fiebre, cefalea, diarrea, mialgias del 1-2%.^{20,22,23,24}.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohorte, prospectivo, longitudinal con intervención no comparativo

POBLACIÓN Y MUESTRA

Pacientes mayores de 18 años, del CMN 20 de Noviembre de la consulta externa de Dermatología que presenten la sospecha clínica de carcinomas basocelulares de alto riesgo durante el periodo de enero 2015 a agosto 2015.

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN

- Edad
- Género
- Diagnóstico:
- Tiempo de evolución
- Tamaño de la tumoración
- Tipo histopatológico
- Recidivante
- Bordes quirúrgicos
- Radioterapia
- Infiltración perivascular o perineural
- Eritema

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes adultos (>18 años de edad) con diagnóstico de carcinoma basocelular de alto grado
- Tamaño de tumoración \geq a 6mm en región centro facial y piel cabelluda, \geq 1 cm en laterales de cara y \geq de 2 cm en otra topografía, tumoración de larga evolución \geq 5 años sin tratamiento
- La variante histopatológica (metatípico, basoescamoso, infiltrante, micronodular).
- Bordes pobremente diferenciados.
- Radioterapia previa
- Infiltración perivascular o perineural
- Pacientes que acepten participar en el estudio y que firmen consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mujeres embarazadas
- Pacientes con carcinomas basocelulares de bajo riesgo.
- Pacientes que se conozcan alérgicos al imiquimod o a su vehículo.
- Pacientes con lesiones en párpados
- Paciente con lesión previa de irritación así como ulceraciones en piel adyacente al tumor
- Pacientes que estén recibiendo manejo del carcinoma basocelular con crioterapia, 5-fluoracilo tópico, intralesional o sistémico, radioterapia o recientemente se hayan resecado con cirugía con bodes libres de lesión.
- Pacientes con carcinoma basocelular localmente invasivo o metastásico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis porcentual de las características demográficas, clínicas e histopatológicas y los criterios de inclusión de los pacientes con CBC de alto riesgo. Así mismo se realizó análisis porcentual y de tendencia central de tipo histológico, clínica de la enfermedad, tamaño del tumor inicial, a las 2 y 4 semanas de aplicación de imiquimod, así como los bordes de las lesiones valorando si se encontraban libres de lesión tumoral. Se realizaron además gráficos de barras comparando las diferentes variables para obtener ideas porcentuales y de tendencia que permitieron definir conclusiones numéricas.

RESULTADOS

De un total de se incluyeron 26 carcinomas basocelulares de alto riesgo, se eliminó un paciente por muerte y por mal apego a la aplicación de imiquimod, así como se descartaron del estudio por no ser histológicamente compatible con CBC.

Con respecto a la edad se obtuvo una media de 36 años, con una mínima de 41 y máxima de 87. El género predominante fue el femenino 15(57.69%) con respecto al masculino 11(42.30%), con una relación mujer-hombre de 1.3:1. **Gráfico 1.**

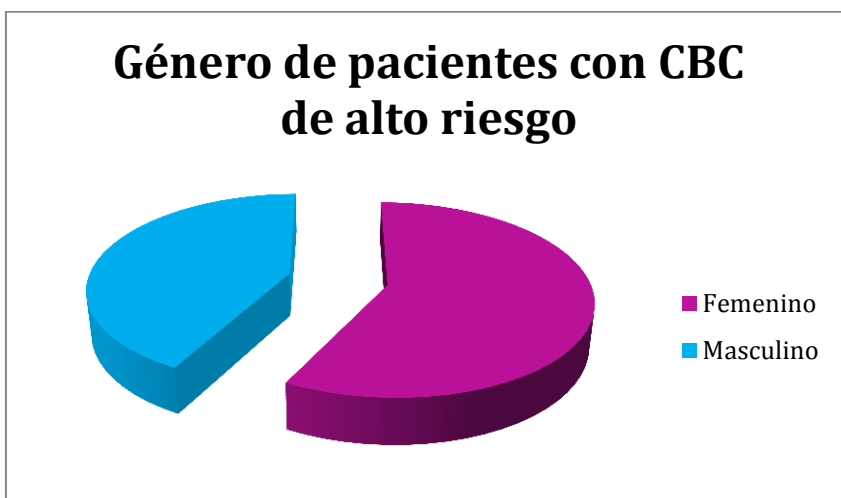


Gráfico 1. Género. Femenino -15 pacientes (57.69%). Masculino -11 pacientes (42.30%)

Demográficamente el estado de la República Mexicana con mayor frecuencia de CBC de alto riesgo fue el Distrito Federal con 11 casos (42.30%) y el resto de estados con menor porcentaje como Guerrero 5(19.23%), Estado de México 3 (11.53%), Tamaulipas 2 (7.69%), Hidalgo 1(3.84%), Tlaxcala 1 (3.84%), Nayarit 1 (3.84%), Baja California Sur 1 (3.84%), Querétaro 1 (3.84%). **Grafico 2.**

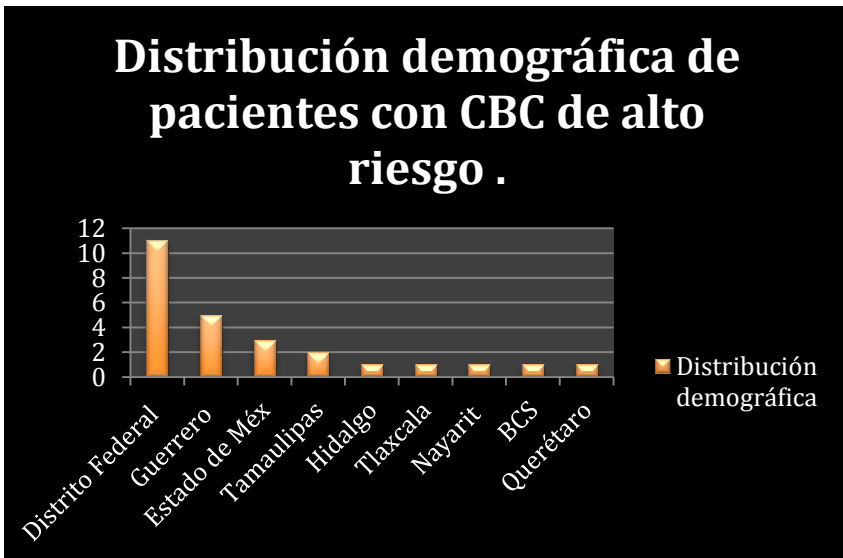


Gráfico 2. Distribución demográfica de pacientes con CBC de alto riesgo, en el CMN "20 de Noviembre". ISSSTE .

El tipo clínico más frecuente fue el nodular con 15 (57.69%) de los cuales 4 eran nodular ulcerado (15.38%) 3 nodular pigmentado (11.53%) y 1 nodular pigmentado y ulcerado. De tipo esclerodermiforme 7 (26.92%), extensión superficial 2(7.69%), extensión superficial ulcerado 1(3.84%), infiltrante 1(3.84%). **Grafico 3.**

Encontrando un total de 6 CBC ulcerados(26.07%), el cual es un indicador clínico de mal pronóstico.

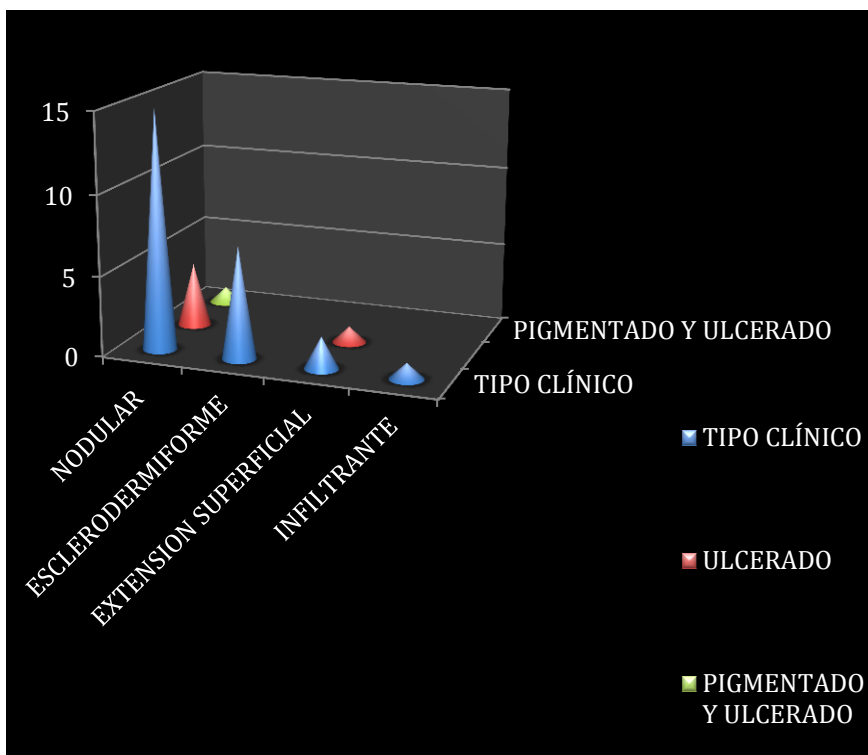


Gráfico 3. Tipos clínicos de pacientes con CBC de alto riesgo, en el CMN "20 de Noviembre".
ISSSTE

Con respecto a la topografía el área más frecuente fue nariz con 5(19.23%), mejilla 4(15.38%), cien 4(15.38%), surco nasogeniano 2 (7.69%), mentón 2 (7.69%), surco nasoyugal 1(3.84%), región lumbar 1(3.84%), hombro 1(3.84%), región submandibular 1(3.84%),infraauricular 1(3.84%),espalda 1(3.84%), canto externo 1(3.84%),ceja 1(3.84%),supralabial 1(3.84%). **Gráfico 4.**

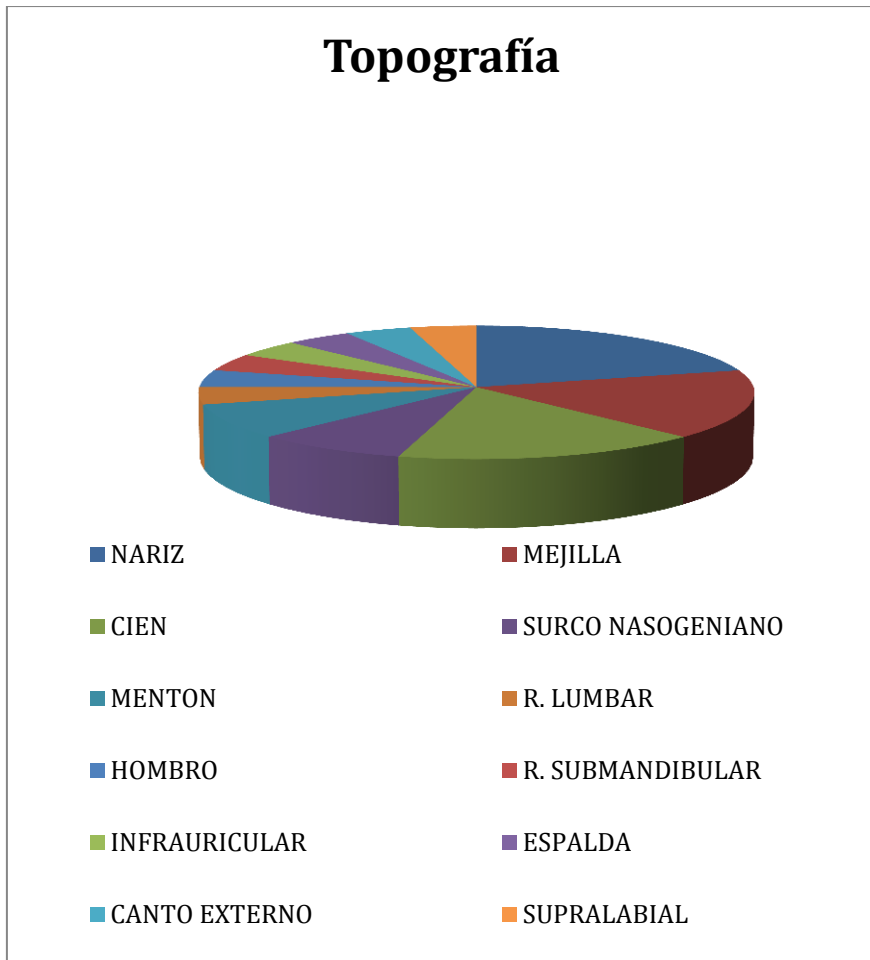


Gráfico 4. Topografía de las lesiones en pacientes con CBC de alto riesgo, en el CMN "20 de Noviembre". ISSSTE

El tiempo de evolución con la neoformación fue > a 5 años de 16 (61.53%) y < de 5 años 10 (38.46%). **Gráfica 5**



Gráfico 5. Tiempo de evolución de tumoración en pacientes con CBC de alto riesgo, en el CMN "20 de Noviembre". ISSSTE

En la biopsia escisional de lesión tumoral se encontró con lesión con nidos de células neoplásicas 23(88.46%) y sin lesión 3 (11.53%). **Gráfica 6**



Gráfica 6. Biopsia escisional con focos de lesión 23(88.46%) y sin lesión 3 (11.53%) con en pacientes con CBC de alto riesgo, en el CMN "20 de Noviembre". ISSSTE

El tipo histológico con variedad más frecuentes fue el patrón mixto 13 (50%), con predominio sólido y adenoideo 4 (15.38%), sólido pigmentado 3(11.53%), sólido adenoideo quístico 2(7.69%), sólido micronodular 1 (3.84%), sólido queratósico 1(3.84%), infiltrante adenoideo 1 (3.84%). **Tabla 1 y 2.**

El patrón sólido con 6 (23.07%), extensión superficial 3(11.53%), infiltrante 2(7.69%) esclerodermiforme 1 (3.84%), basoescamoso 1 (3.84%), micronodular 1 (3.84%). **Tabla 1.**

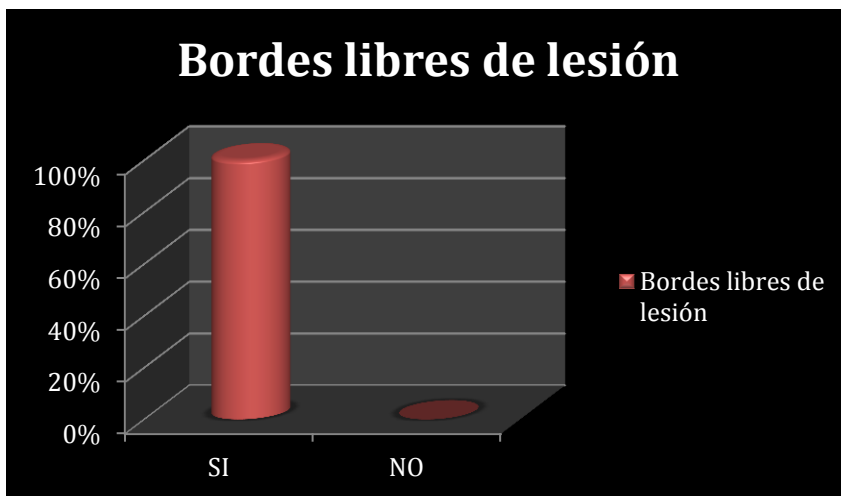
Tipo histológico	# de pacientes	%
Mixtos	13	50%
Sólido	6	23.07%
Extensión superficial	3	11.53%
Infiltrante	1	3.84%
Esclerodermiforme	1	3.84%
Basoescamoso	1	3.84%
Micronodular	1	3.84%
Total:	26	100%

Tabla 1. Patrón histopatológico de biopsias incisionales en pacientes con CBC de alto riesgo, en el CMN "20 de Noviembre". ISSSTE

Tipo histológico Mixtos	# de pacientes	%
Sólido - adenoideo	4	15.38%
Sólido-pigmentado	3	11.53%
Sólido-adenoideo- quístico	2	7.69%
Infiltrante- adenoideo	2	7.69%
Sólido-queratósico	1	3.84%
Sólido- micronodular	1	3.84%
Total	13	50%

Tabla 2. Variantes del patrón mixto de biopsias incisionales en pacientes con CBC de alto riesgo, en el CMN "20 de Noviembre". ISSSTE

Los bordes de la lesión se encontraron libres de neoplasia en 26 (100%) de pacientes tanto en sus bordes laterales y profundo. **Gráfica 7.**



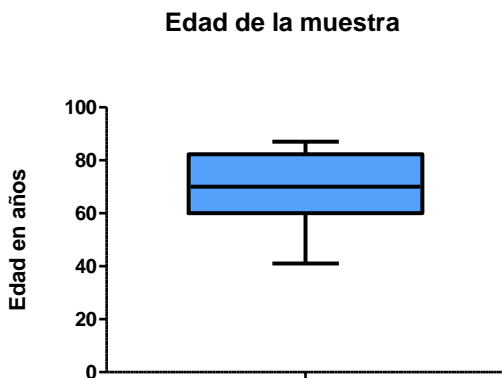
Gráfica 7. Bordes libres de biopsias excisionales con márgenes de 7 mm en pacientes con CBC de alto riesgo, en el CMN "20 de Noviembre". ISSSTE

Se muestran los valores estadísticos tanto de la edad, tamaño de lesión neoplásica inicial, a las 2 y 4 semanas de tratamiento en su eje vertical y horizontal, valorando valores máximos y mínimos así como la media de las mismas. **Tabla 3 y 4.** Estadísticos descriptivos

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tip.	Asimetría	
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Error típico
EDAD	26	46	41	87	69.46	13.791	-.406	.456
TAMVERTIC	26	39.00	6.00	45.00	14.3462	8.38543	2.044	.456
TAMHORIZON	26	27.00	5.00	32.00	10.0385	6.30226	2.407	.456
VERTICAL2SEM	26	34.00	6.00	40.00	15.8462	7.89781	1.061	.456
HORIZONTAL2SEM	26	31.00	5.00	36.00	11.2308	7.04447	2.232	.456
VERTICAL4SEM	26	35.00	6.00	41.00	16.6538	7.98470	.914	.456
HORIZONTAL4SEM	26	33.00	4.00	37.00	11.8846	7.29014	2.055	.456
N válido (según lista)	26							

Tabla 3. Valores estadísticos de edad, tamaño de lesión inicial, 2 y 4 semanas de pacientes con CBC de alto riesgo, en el CMN "20 de Noviembre". ISSSTE

La edad de los pacientes tuvo diferentes valores desde el mínimo 41 años y máxima de 87 años con una media de 69.45 años. **Gráfica 8.**



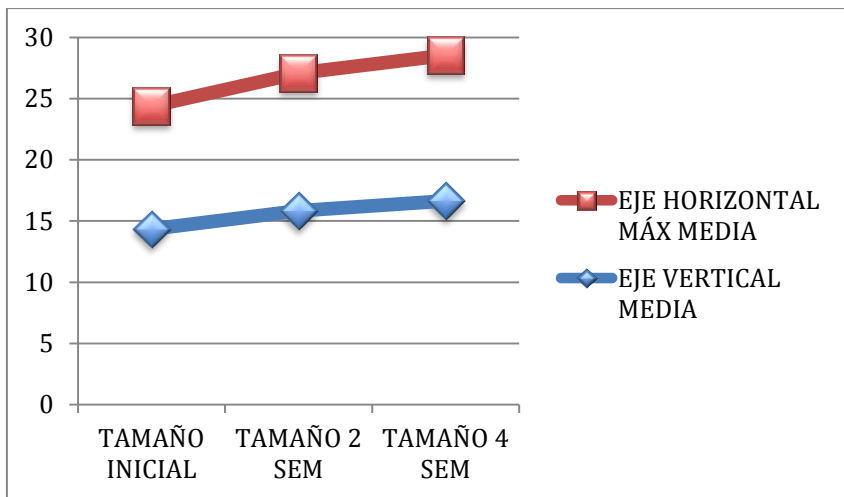
Gráfica 8. Edad de 26 pacientes con CBC de alto riesgo, en el CMN "20 de Noviembre". ISSSTE

El tamaño de tumor inicial presento un mínimo de 6 mm con un valor máximo de 45 mm, con una media de 14.34 mm en su eje vertical y en su eje horizontal con un valor mínimo de 5 mm y máximo de 32 mm, con una media de 10.03 mm. **Gráfica 10.**

A las 2 semanas de aplicación de imiquimod se aprecian valores mínimos iguales tanto en vertical como en horizontal con 6 y 5 mm respectivamente, pero modificados con valores máximos con 40 y 36 mm en su eje vertical y horizontal con una media mayor de 15.84mm en su eje vertical y 11.23mm. **Gráfica 11.**

A las 4 semanas de aplicación de imiquimod se encontró en su eje vertical un mínimo de 6 mm y un máximo de 41mm con una media de 16.65mm y en su eje horizontal con un mínimo de 4 mm en su eje vertical y 37 mm en su

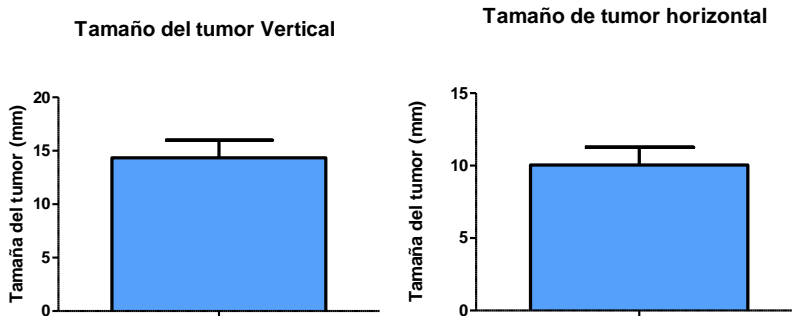
eje horizontal con una media de 11.88mm por lo tanto se aprecia un aumento de estos valores comparado con las medias de los valores iniciales y a las 2 semanas. **Gráfica 9.**



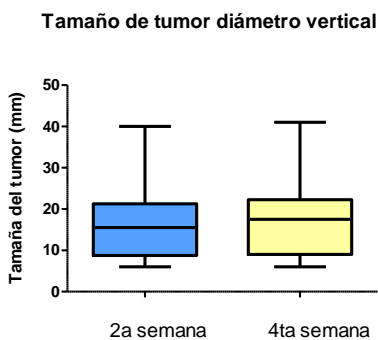
Gráfica 9. Valores estadísticos de medias del tamaño de lesión inicial, 2 y 4 semanas de pacientes con CBC de alto riesgo, en el CMN "20 de Noviembre". ISSSTE

Descriptivos				
			Estadístico	Error tip.
EDAD	Media		69.46	2.705
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	63.89	
		Límite superior	75.03	
	Media recortada al 5%		70.00	
	Mediana		70.00	
	Varianza		190.178	
	Desv. tip.		13.791	
	Mínimo		41	
	Máximo		87	
	Rango		46	
	Amplitud intercuartil		22	
	Asimetría		-406	456
	Curtosis		-979	887
	TAMVERTIC	Media		14.3462
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior	10.9592	
		Límite superior	17.7331	
Media recortada al 5%			13.3761	
Mediana			11.5000	
Varianza			70.315	
Desv. tip.			8.38543	
Mínimo			6.00	
Máximo			45.00	
Rango			39.00	
Amplitud intercuartil			11.50	
Asimetría			2.044	456
Curtosis			6.116	887
TAMHORIZON		Media		10.0385
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	7.4929	
		Límite superior	12.5840	
	Media recortada al 5%		9.1752	
	Mediana		8.5000	
	Varianza		39.718	
	Desv. tip.		6.30226	
	Mínimo		5.00	
	Máximo		32.00	
	Rango		27.00	
	Amplitud intercuartil		5.25	
	Asimetría		2.407	456
	Curtosis		6.349	887
	VERTICAL2SEM	Media		15.8482
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior	12.6562	
		Límite superior	19.0361	
Media recortada al 5%			15.2179	
Mediana			15.5000	
Varianza			62.375	
Desv. tip.			7.89761	
Mínimo			6.00	
Máximo			40.00	
Rango			34.00	
Amplitud intercuartil			12.50	
Asimetría			1.061	456
Curtosis			1.895	887
HORIZONTAL2SEM		Media		11.2308
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	8.3854	
		Límite superior	14.0761	
	Media recortada al 5%		10.3162	
	Mediana		10.0000	
	Varianza		49.625	
	Desv. tip.		7.04447	
	Mínimo		5.00	
	Máximo		36.00	
	Rango		31.00	
	Amplitud intercuartil		7.50	
	Asimetría		2.232	456
	Curtosis		5.859	887
	VERTICAL4SEM	Media		16.6538
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior	13.4288	
		Límite superior	19.8789	
Media recortada al 5%			16.0855	
Mediana			17.5000	
Varianza			63.755	
Desv. tip.			7.98470	
Mínimo			6.00	
Máximo			41.00	
Rango			35.00	
Amplitud intercuartil			13.25	
Asimetría			914	456
Curtosis			1.891	887
HORIZONTAL4SEM		Media		11.8846
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	8.9401	
		Límite superior	14.8292	
	Media recortada al 5%		11.0299	
	Mediana		10.0000	
	Varianza		53.146	
	Desv. tip.		7.29014	
	Mínimo		4.00	
	Máximo		37.00	
	Rango		33.00	
	Amplitud intercuartil		7.50	
	Asimetría		2.055	456
	Curtosis		6.243	887

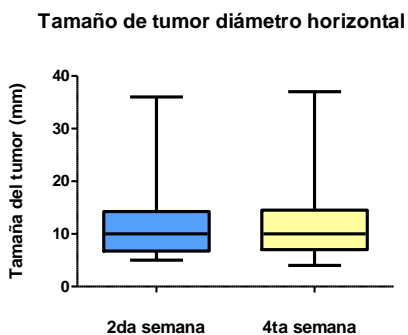
Tabla 4. Valores estadísticos de edad, tamaño de lesión inicial, 2 y 4 semanas de pacientes con CBC de alto riesgo, en el CMN "20 de Noviembre". ISSSTE



Grafica 10. Valores estadísticos (media) del tamaño de la lesión inicial con su eje vertical y horizontal, en pacientes con CBC de alto riesgo, en el CMN "20 de Noviembre". ISSSTE



Grafica 11. Valores estadísticos (media) del tamaño de la lesión a las 2 y 4 semanas con su eje vertical y horizontal, en pacientes con CBC de alto riesgo, en el CMN "20 de Noviembre". ISSSTE



DISCUSIÓN

El carcinoma basocelular es la neoplasia de piel más frecuente, es de mayor interés los CBC de alto riesgo ya que estos tienen una mayor probabilidad de recidiva. En una revisión realizada por Rowe et al⁸ de seguimiento de CBC primarios a 5 años reportan tasas de recurrencia de acuerdo a los diferentes tratamientos, encontrando los siguientes resultados: cirugía de Mohs: 1%, criocirugía: 7,5%, curetaje y electrocoagulación: 7,7%, radioterapia: 8,7%, escisión quirúrgica: 10%.

Por lo anterior el tratamiento estándar recomendado es la cirugía de Mohs sin embargo es un procedimiento disponible únicamente en centros especializados, en el servicio de dermatología del CMN 20 de Noviembre ISSSTE el tratamiento utilizado para este tipo de neoplasias es la escisión quirúrgica dejando como márgenes de 5 a 10 mm según la localización y el patrón histológico. A pesar de seguir dichos lineamientos se ha encontrado elevados porcentajes de bordes tomados por células neoplásicas.

Con el tratamiento propuesto que consiste en utilización de imiquimod (inmunomodulador) como marcador a través del eritema generado para poder delimitar los bordes de dicha neoplasia y con posterior escisión quirúrgica encontramos los siguientes resultados:

Se encontró una mayor incidencia de CBC de alto grado en comparación de reportes de nuestro servicio en años previos: 7 pacientes en 18 meses previos al inicio de estudio vs 26 pacientes encontrados en 8 meses. Se encontró un porcentaje mayor el cual puede ser debido a que muchos de los pacientes incluidos en el estudio fueron diagnosticados de manera incidental o buscados de manera intencionada en pacientes valorados en la consulta

externa de dermatología en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE.

Se encontró un porcentaje mayor de presentación en mujeres, con una relación 1.3:1 en hombres, con un porcentaje de 57.69% en mujeres vs 42.30% en hombres. Diferente a lo reportado en la literatura mundial donde reportan que es mayor en hombres.

Con respecto a la topografía el área más frecuente fue cara con (88.46%) y nariz fue la que presentó mayor número de casos con 5(19.23%), así como presentándose en topografías de difícil abordaje como cien, surco nasoyugal, supralabial, canto externo, muy similar a lo reportado en la literatura internacional.

También encontramos una evolución > a 5 años de 16 casos(61.53%) y < de 5 años en 10 casos (38.46%), lo que demuestra la falta de cultura acerca de las lesiones cutáneas malignas.

En cuanto a los hallazgos histopatológicos encontramos un patrón mixto con mayor frecuencia de casos 13 (50%), de los cuales los patrones de alto riesgo infiltrante, basoescamoso, esclerodermiforme, micronodular 1(3.84%) cada uno respectivamente, y de los tipos mixtos encontramos de alto riesgo el infiltrante-adenoideo 2(7.69%) y sólido-micronodular 1(3.84%) por lo tanto el de mayor frecuencia fue el infiltrante con 3 casos (11.53%).

Foto #8 y 10.

Vemos como se ejemplifica en la gráfica 9, la media de los valores del tamaño inicial tanto de tamaño vertical y horizontal fue incrementándose conforme se aplicó el imiquimod aumentando desde valores iniciales de 14.34mm y 10.03mm hasta 16.65mm y 11.88mm

respectivamente con 4 semanas posteriores de aplicación de imiquimod, y con esto, las resecciones quirúrgicas fueron mayores gracias al marcaje con dicha medicación, planificándose mejor las cirugías y con mejores resultados estéticos.

El presente estudio demostró que el uso de imiquimod previo a la escisión quirúrgica como marcaje para delimitar el área afectada por células tumorales puede ser útil y seguro ya que todos los pacientes tratados bajo este protocolo de estudio se encontraron con bordes libres de células neoplásicas (100%). Sin embargo no se realizó una evaluación por biopsia del área marcada con imiquimod para confirmar la afección tumoral a este nivel realizando únicamente la evaluación clínica. Así mismo otro factor que pudo haber contribuido a que todos los pacientes se encontraran con bordes negativos al final del tratamiento fueron los márgenes amplios utilizados de 7 mm a partir del marcaje con imiquimod (márgenes recomendados según las guías de Nacional Comprehensive Cancer Network (NCCN) 5-10 mm a partir del borde tumoral).

Foto #1, 2, 3, 4, 6

Se requieren estudios clínicos aleatorizados para establecer el tiempo de uso de imiquimod ya que como hallazgo encontramos en 3 de 26 pacientes la resolución de la lesión al momento de hacer la resección quirúrgica, encontrando la asociación de los 3 casos con un estirpe histológico de bajo grado (extensión superficial), pero que por tomografía y tamaño las lesiones se incluyeron en este estudio como alto riesgo, por lo que quizá un ciclo menor podría ser más útil para delimitar las lesiones. **Foto #7,9,11** No fue posible determinar la relación entre el área marcada con imiquimod y la afección por células neoplásicas. El servicio de patología realizó la evaluación histológica únicamente de los bordes laterales y profundos, ya que el

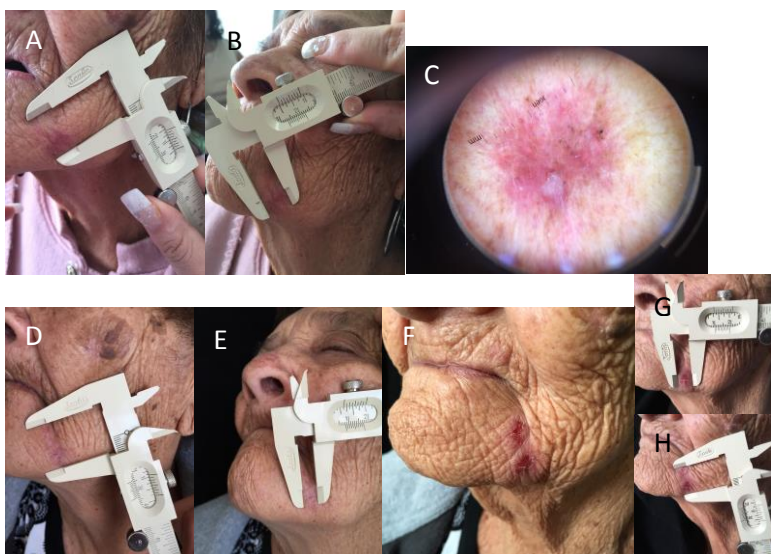
marcaje con tinta china delimitó el eritema causado por imiquimod el cual no penetraba a capas más profundas de piel para su evaluación, por lo que sería recomendable en estudios subsecuentes evaluar la relación eritema con área afectada por células tumorales.

CONCLUSIONES

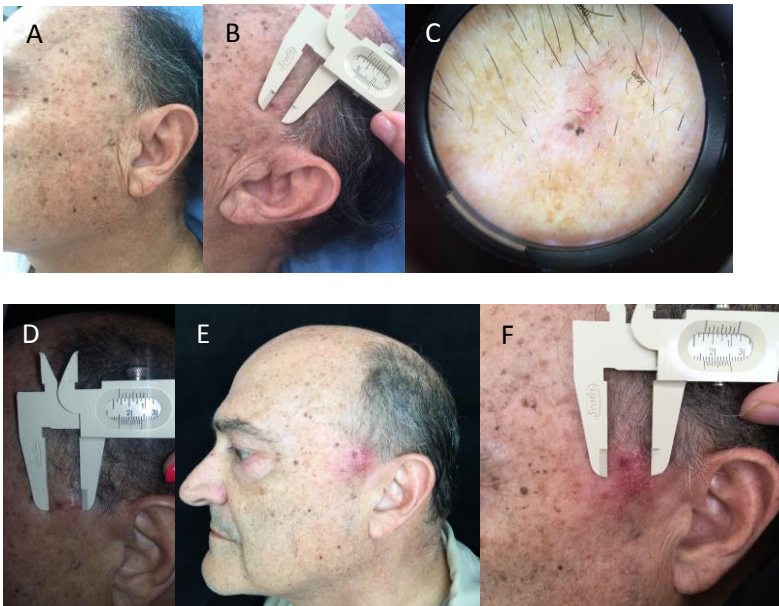
1. El imiquimod si es útil para delimitar las áreas afectadas con tumor, su utilidad como marcador debe ser en CBC de alto riesgo por histología.
2. Es una neoplasia altamente prevalente sin embargo el diagnóstico, requiere una búsqueda intencionada debido a su crecimiento lento no le prestan la atención necesaria para la atención temprana.
3. . El patrón histológico es importante por lo que habrá que tomarse biopsia incisional en todas las lesiones para poder clasificarlas en el grado de riesgo pertinente ya que podría pasar desapercibido sin darle los márgenes establecidos, el patrón más frecuente fue el mixto y de los de alto riesgo el infiltrante fue el de mayor incidencia. El tipo clínico fue el nodular.
4. La topografía más frecuente fue cara con 88% y nariz la que presentó mayor número de casos.
5. El estudio sugiere que con la aplicación de imiquimod como marcaje de CBC de alto riesgo sirve como marcador de las mismas y con la escisión quirúrgica con margen de 7 mm, los bordes quedan libres de lesión.

6. Los resultados incitan a que las líneas de investigación en éste campo estén encaminadas a contar con un mayor número de casos captados de manera prospectiva, aleatorizados y que se realicen comparaciones con grupo control.

CASOS CLÍNICOS DE LA SERIE

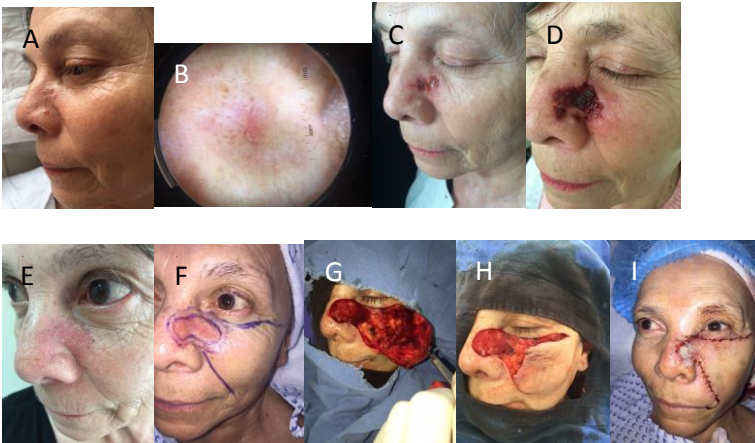


Foto# 1. A y B foto inicial. C dermatoscopia con vasos arboriformes, glóbulos de pigmento, crisálidas. D y F foto a las 2 semanas de imiquimod. F,G,H fotos a las 4 semanas de aplicación de imiquimod en paciente con CBC de alto riesgo, en el CMN "20 de Noviembre". ISSSTE





Foto# 4. A foto del marcaje con imiquimod. B marcaje de márgenes con 7mm. C y D fotos de la resección quirúrgica. E fin de la resección quirúrgica. F cicatriz y resolución en paciente con CBC de alto riesgo, en el CMN "20 de Noviembre". ISSSTE



Foto# 5. A y B foto inicial y de dermatoscopia. C y D uso de imiquimod a las 2 y 4 semanas. E marcaje con imiquimod. F marcaje de márgenes con 7mm. G y H fotos de la resección quirúrgica. I fin de la resección quirúrgica en paciente con CBC de alto riesgo, en el CMN "20 de Noviembre". ISSSTE

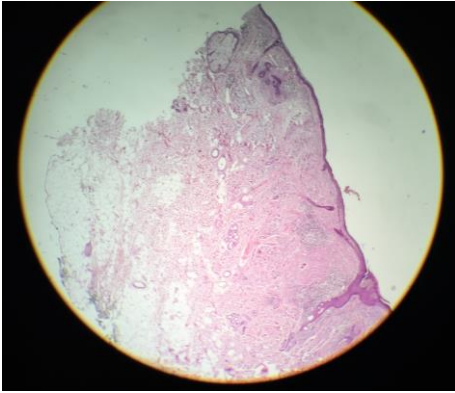


Foto #6. Resección de lesión completa con margen de 7 mm a partir de marcaje con imiquimod. Corte histológico teñido con HyE . 4X. Con epidermis atrófica en dermis superficial hay cordones neoplásicos células basaloides con patrón sólido.

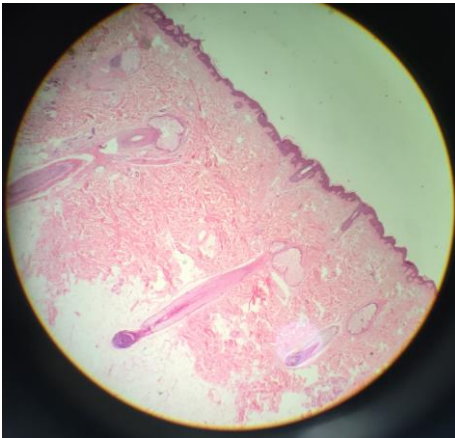


Foto # 7. Resección de lesión completa con margen de 7 mm a partir de marcaje con imiquimod. Corte histológico teñido con HyE, 4 X. Tiene epidermis atrófica, sin evidencia de lesión neoplásica

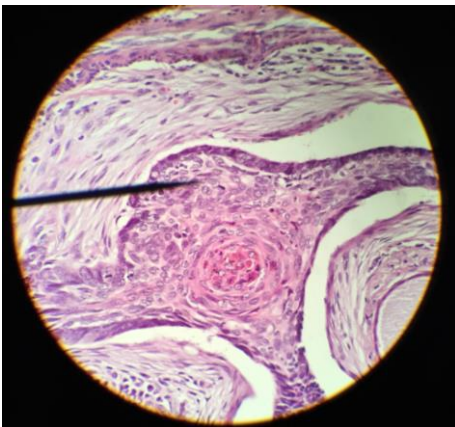


Foto # 8. Biopsia incisional. Corte histológico teñido con HyE, 20X. La dermis muestra cordón neoplásico basaloides con empalizada y retracción del estroma.

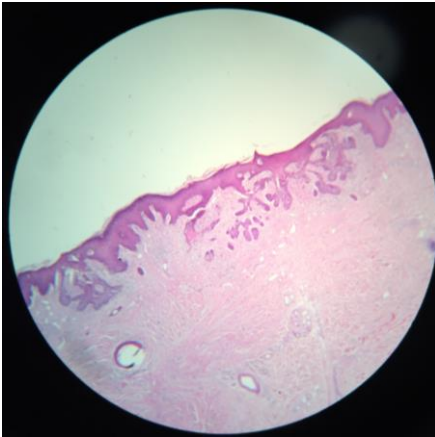


Foto # 9. Biopsia incisional. Corte histológico teñido con HyE, 4X. En dermis superficial se observan cordones de células basaloides que se desprenden de la epidermis.

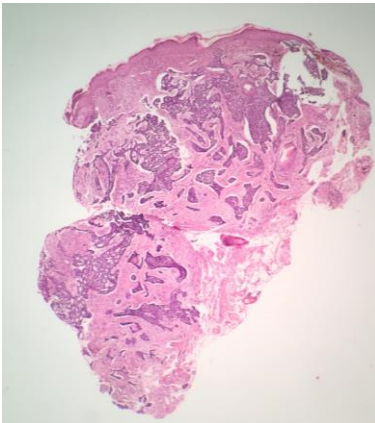


Foto # 10. Biopsia incisional CBC variedad sólido infiltrante. Corte histológico teñido con HyE, 4X. En la dermis profunda se observan cordones basaloides pequeños y delgados .

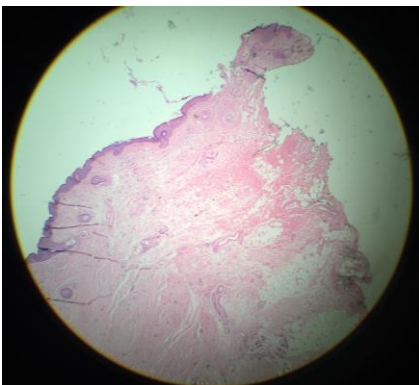


Foto # 11. Biopsia escisional posimiquimod, teñido con HyE, 4X. corte de piel sin neoplasia

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM). México, DF: Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, 2004.
2. Freedberg IM, Fitzpatrick TB. Fitzpatrick's: Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 1999;pp:1555-1598.
3. Alonso C, Rodríguez V. Alternativas energéticas. México: FCE-CONACYT, 1985.
4. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines of care for nonmelanoma skin cancers. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics 2008 . CA Cancer J Clin. 2008;58:71–96./ The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines of care for nonmelanoma skin cancers ,2015
5. Marcil I, Stern RS: Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: A critical review of the literature and meta-analysis. Arch Dermatol. 2000; 136: 1524–1530.
6. Cruz. Incidencia de carcinoma basocelular y epidermoide. Dermatología Rev Mex 2007;51(4):149-53
7. Walling, Fosko, Geraminejad et al. Aggressive basal cell carcinoma: Presentation, pathogenesis, and management. Cancer and Metastasis Reviews. 2004; 23: 389–402.
8. Leiva, Buceta, Olasolo. Surgical vs Nonsurgical Treatment of Basal Cell Carcinoma. Actas Dermosifiliogr. 2010;101(8):683–692
9. Graells, Ojeda, Cruz. Effect of Imiquimod as Compared With Surgery on the Cancerization Field in Basal Cell carcinoma. Actas Dermosifiliogr. 2014;105(1):53--59
10. Walter, Schafer, Cecconi et al. Aldara activates TLR7-independent immune defence. Nat. Commun. 2013; 1560(4): 1-13

11. Clark, Furniss, Wiggan et al. Basal Cell Carcinoma: An Evidence-Based Treatment Update. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15(3): 197 – 216
12. Richmond J, Devie RM: The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. *Brit J Plast Surg* 1987; 40: 63–67
13. Griffiths R: Audit of histologically incompletely excised basal cell carcinomas: Recommendations for management by re-excision. *Brit J Plast Surg* 1999;52: 24–28
14. Sexton M, Jones DB, Maloney ME: Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 23:1118–1126.
15. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B: Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location, and histopathological subtype. *Br J Dermatol.* 2002; 147: 41–47.
16. Orengo I, Salasche SJ, Fewkes J, Khan J, Thornby J, Rubin F: Correlation of histological subtypes of primary basal cell carcinoma and number of Mohs stages required to achieve a tumor-free plane. *J Am Acad Dermatol.*1997; 37:395–397.
17. Ratner D, Lowe L, Johnson TM, Fader DJ. Perineural spread of basal cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery. *Cancer* 2000; 88: 1605–1613.
18. Robinson J, Fisher SG: Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection. *Arch Dermatol* 2000;136: 1318–1324.
19. Imbertson LM, Bearurline JM, Couture AM, et al. Cytokine induction in hairless mouse and rat skin after topical application on the immune response modification. *J Invest Dermatol* 1998; 110:734-739.
20. Ceilley RI, Del Rosso JQ: Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2006; 45:489-498
21. Kagy MK, Amonette R: The use of imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinomas in a basal cell nevus syndrome patient. *Dermatol Surg* 2000; 26:577-579
22. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, et al: Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21:1-14

23. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2009;145:1431-1438.
24. Su SY, Giorlando F, Ek EW, Dieu T. Incomplete excision of basal cell carcinoma: a prospective trial. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120:1240–8.
25. Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. Basal cell carcinoma histological clearance margins: an analysis of 1539 conventionally excised tumours. Wider still and deeper?. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60:41–7.

ANEXO I

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
UTILIDAD DEL IMIQUIMOD COMO MARCADOR PARA OBTENER BORDES QUIRURGICOS LIBRES EN
PACIENTES CON CARCINOMAS BASOCELULARES DE ALTO RIESGO EN EL HOSPITAL ISSSTE CMN
"20 DE NOVIEMBRE"

FOLIO: _____

FECHA: _____

NOMBRE: _____

ESTADO Y TELEFONO: _____

EDAD: _____ años GÉNERO: F M NO. EXPEDIENTE: _____

DIAGNOSTICO Y TOPOGRAFIA: _____

TIEMPO DE EVOLUCION: _____ / ≥ 5 AÑOS

TAMAÑO DE TUMORACION: _____ mm

RECIDIVA: SI NO RADIOTERAPIA PREVIA: SI NO INFILTRADO PERIVASCULAR: SI NO

BORDES POBREMENTE DIFERENCIADOS: SI NO INFILTRACION PERINEURAL: SI NO

FOLIO DE BIOPSIA INCISIONAL: _____ FECHA DE LA TOMA: _____

RESULTADO DE BIOPSIA INCISIONAL: _____

TIPO HISTOPATOLOGICO METATIPICO BASOESCAMOSO INFILTRANTE MICRONODULAR

FECHA DE INICIO DE IMIQUIMOD: _____ CITA EN 2ª SEMANA: _____

CITA EN 4ª SEMANA: _____

ERITEMA CON USO DE IMIQUIMOD: 2ª SEMANA _____ mm / 4ª SEMANA _____ mm.

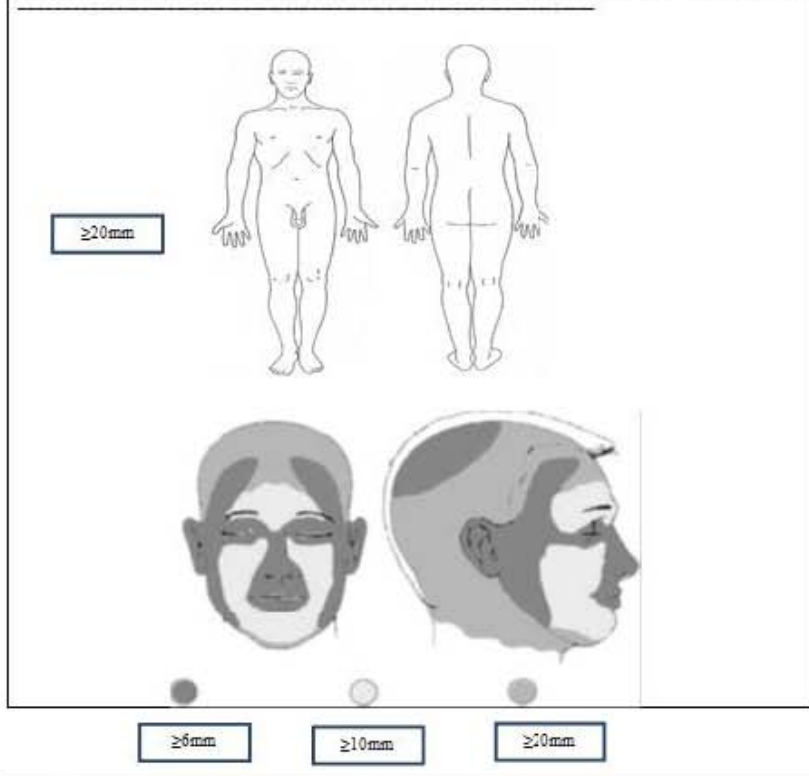
FOLIO DE BIOPSIA ESCISIONAL: _____ FECHA DE LA TOMA: _____

RESULTADO DE BIOPSIA ESCISIONAL: _____

BORDES LIBRES DE LESIÓN SI NO

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
UTILIDAD DEL IMQUIMOD COMO MARCADOR PARA OBTENER FORDES QUIRÚRGICOS LIBRES EN
PACIENTES CON CARCINOMAS BASOCELULARES DE ALTO RIESGO EN EL HOSPITAL ISSSTE CMN
"20 DE NOVIEMBRE"

EXPLORACIÓN DERMATOLÓGICA:



ANEXO II

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

UTILIDAD DEL IMIQUIMOD COMO MARCADOR PARA OBTENER BORDES QUIRÚRGICOS LIBRES EN PACIENTES CON CARCINOMAS BASOCELULARES DE ALTO RIESGO EN EL HOSPITAL ISSSTE CMN "20 DE NOVIEMBRE"

México, Distrito Federal a _____

Por favor tome el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor

(a): _____ se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN "20 de Noviembre", cuyo objetivo será el de conocer el efecto del imiquimod en el marcaje de bordes quirúrgicos libres de lesión en pacientes con carcinoma basocelular de alto riesgo. Lo anterior con la finalidad de delimitar el área a resear con el uso del imiquimod y con ello realizar la cirugía del tumor en un tiempo quirúrgico.

Su participación en el estudio consiste en: toma de biopsia incisional para corroborar diagnóstico y clasificar histología del tumor, así como la toma de fotografías del tumor inicial, a las 2 y 4 semanas de la aplicación del imiquimod y medición del proceso inflamatorio para delimitar la tumoración, al término de las 4 semanas se realizará marcaje por medio de punciones con tinta china y lanceta con previa anestesia local con crema tópica, se dará manejo para proceso inflamatorio y posteriormente se programará para la resección de tumoración con márgenes estandarizado a partir de marcaje establecido. El uso del imiquimod es un medicamento empleado para manejar tumores malignos superficiales y lesiones premalignas el cual se encarga de detectar y eliminar células dañadas por medio de un proceso inflamatorio; así como el tratamiento de elección para carcinomas basocelulares es el quirúrgico por lo que con la asociación de ambos podremos tener una mayor probabilidad de tener los bordes quirúrgicos libres.

BENEFICIOS: Realizar escisión quirúrgica en un solo tiempo de la tumoración con bordes libres de células neoplásicas y con esto evitar nuevas intervenciones quirúrgicas con ampliación de márgenes, recidivas posteriores e invasión a estructuras adyacentes.

RIESGO: Son los efectos secundarios al uso de imiquimod como dolor, eritema, ulceración, edema, descamación y con efectos sistémicos posibles como síntomas gripales, fatiga, fiebre, cefalea, diarrea, mialgias cualquier tipo de reacción alérgica a la anestesia local o a componentes del imiquimod, desde un simple exantema cutáneo hasta choque anafiláctico así como dolor, infección, hemorragia y cicatriz secundario al proceso quirúrgico.

DISPONIBILIDAD EN TRATAMIENTO MÉDICO: Debido a los riesgos que este estudio pudiera implicar, los investigadores y el CMN "20 de Noviembre" nos comprometemos a proporcionar el tratamiento a cualquiera de los efectos adversos que pudieran presentarse en su caso en particular.

PARTICIPACIÓN:

Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN "20 de Noviembre", si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

INFORMACIÓN DE PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS O TRATAMIENTOS EXISTENTES: En dado caso de la tumoración sea muy amplia se trabajará de manera conjunta con oncología quirúrgica para la resección de tumoración y/o cirugía plástica y en caso de ameritar reconstrucción.

MANEJO DE LA INFORMACIÓN.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley (art. 6): Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, las muestras obtenidas y cuestionarios no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican la muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad. Usted podrá tener acceso a la información sobre el estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: _____

Domicilio.

TESTIGOS:

_____	_____
(1)Nombre y firma	(2)Nombre y firma
Parentesco: _____	Parentesco: _____
Domicilio: _____	Domicilio: _____
_____	_____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: Dra. Arellano Vivero Dolores Maribel

Le he explicado al

Sr(a): _____
_____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente en participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apegó a la normatividad correspondiente para realizar investigación por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Dra. Sagrario Hierro Orozco (Depto. de Dermatología) Tel: 52003035 Ext 14505

El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.