

Carcinoma epidermoide de alto riesgo originado en úlcera de Marjolin. Tratamiento alternativo con radioterapia

RESUMEN

El carcinoma epidermoide cutáneo es la segunda neoplasia más frecuente de la piel, con incidencia en aumento en las últimas décadas; su agresividad varía según la causa y el nivel de diferenciación. La úlcera de Marjolin es una entidad poco frecuente, en la que sucede una transformación maligna sobre la piel crónicamente inflamada o traumatizada. Las neoplasias que se asocian con más frecuencia son los carcinomas espinocelulares. La mayor parte de estos tumores se curan con cirugía convencional; sin embargo, alrededor de 5% tendrán metástasis locales y a distancia, lo que se relaciona con determinados factores denominados de alto riesgo. La radioterapia es un tratamiento alternativo e importante en pacientes seleccionados con cáncer de piel. Proporciona adecuado control tumoral, buen resultado cosmético, preservación funcional y las complicaciones son poco frecuentes. Se comunica el caso de una paciente de 92 años con carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo originado de una úlcera de Marjolin, tratado alternativamente con radioterapia, con buenos resultados.

Palabras clave: carcinoma epidermoide cutáneo, úlcera de Marjolin, radioterapia.

Epidermoid Carcinoma of High Risk Originated at a Marjolin's Ulcer. Alternative Treatment with Radiotherapy

ABSTRACT

Cutaneous epidermoid carcinoma is the second most frequent neoplasm at skin, with an increasing incidence in the last decades; its aggressiveness varies according to its cause and level of differentiation. Marjolin's ulcer is a little frequent entity, in which occurs a malignant transformation on skin chronically inflamed and traumatized. The most frequently associated neoplasms are spinocellular carcinomas. Most of these tumors are cured with conventional surgery; however, about 5% will have local and distant metastasis, which is related to certain factors denominated of high risk. Radiotherapy is an alternative and important treatment in selected patients with skin cancer. It provides an adequate tumor control, a good cosmetic result, functional preservation and complications are little frequent. This paper reports the case of a 92-year-old female patient with cutaneous epidermoid carcinoma of high risk originated at a Marjolin's ulcer, treated alternatively with radiotherapy, with good results.

Key words: cutaneous epidermoid carcinoma, Marjolin's ulcer, radiotherapy.

Miguel Ángel Cardona-Hernández¹
Leonel Fierro-Arias²
Maribet González-González⁴
Leopoldo-Ávila Medrano³

¹ Dermato-oncólogo. Práctica privada.

² Dermato-oncólogo adscrito.

³ Oncólogo adscrito.

Hospital General de México.

⁴ Dermatopatóloga adscrita, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.

Recibido: septiembre 2013

Aceptado: diciembre 2013

Correspondencia

Dr. Miguel Ángel Cardona Hernández
Eje 2 Sur 148
06726 México, DF
drmiguelcardona08@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Cardona-Hernández MA, Fierro-Arias L, González-González M, Ávila-Medrano L. Carcinoma epidermoide de alto riesgo originado en úlcera de Marjolin. Tratamiento alternativo con radioterapia. Dermatol Rev Mex 2014;58:267-273.

El carcinoma espinocelular cutáneo o epidermoide es la segunda neoplasia más frecuente de la piel.¹ Es un tumor maligno de los queratinocitos que se origina en la epidermis, los anexos cutáneos y la mucosa escamosa estratificada.² La asociación entre cáncer y lesión cutánea por exposición térmica se conoce desde el siglo I y aunque el término úlcera de Marjolin se relacionaba exclusivamente con neoplasias de cicatrices por quemaduras, actualmente engloba cualquier proceso maligno que surja a partir de un tejido cicatricial.³ La situación se reporta con mayor frecuencia asociada con cicatrices de quemaduras, aunque existen referencias que la vinculan con úlceras de estasis venosa crónica y menos frecuentemente con cicatrices crónicas, como fístulas, hidrosadenitis, picaduras de insectos, sinus pilonidales, osteomielitis, cicatrices de vacunas, lupus eritematoso discoide, congelamiento, sitios de toma de injerto, lepra y úlceras por presión.⁴⁻⁷

En estas úlceras, el carcinoma espinocelular cutáneo es la neoplasia observada con más frecuencia (75 a 96%), seguido por los carcinomas basocelulares (1 a 25%).³ Excepcionalmente se describen otros tumores, como melanoma, sarcoma osteogénico, liposarcoma, adenocarcinoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma. Incluso hay casos de coexistencia de melanoma y carcinoma espinocelular cutáneo, melanoma, carcinoma espinocelular cutáneo y fibrohistiocitoma.^{3,8}

La mayor parte de los carcinomas espinocelulares cutáneos están localizados y se curan habitualmente con cirugía convencional u otros procedimientos locales. No obstante, existe un subgrupo de carcinomas espinocelulares cutáneos con un comportamiento biológico más agresivo, que muestran gran tendencia a la recidiva local, a la diseminación linfática y, en ocasiones, a la invasión de órganos distantes. El porcentaje de carcinomas espinocelulares cutáneos primarios que metastatizan es variable,

según las distintas series, habitualmente inferior a 5%.⁹ Éste será mayor en los carcinomas espinocelulares cutáneos de alto riesgo que, según los autores, varía entre 15 y 38%.^{9,10}

Debido al mal pronóstico de este subgrupo de pacientes, es importante identificar los factores de riesgo de recidivas y probables metástasis del carcinoma espinocelular cutáneo, así como las opciones terapéuticas disponibles, según el tipo de tumor, grado de diferenciación, tamaño, profundidad y características del paciente. Muchos autores sugieren que ante un estadio avanzado, la amputación es la única opción terapéutica. En este informe de caso se discute la opción de la radioterapia como terapia coadyuvante en una paciente de edad avanzada con diagnóstico de carcinoma espinocelular cutáneo de alto riesgo, con invasión ósea a una extremidad inferior.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 92 años de edad, con dermatosis localizada en las extremidades inferiores, que afectaba el tercio distal de la pierna, así como las caras dorsal y externa del pie del lado derecho; constituida por una neoformación de 14 x 9 cm en su diámetro mayor, de base infiltrada, aspecto queratósico, bien adherida a planos profundos, con bordes irregulares eritemato-violáceos y mal definidos; crónica y dolorosa. Adyacente a la neoformación, tenía una úlcera de 4 x 2.5 cm con tejido de granulación en su base, bordes cubiertos por costras sanguíneas y exudado amarillento de olor fétido (Figuras 1 y 2). En el resto de la exploración física se identificaron ganglios palpables en la región inguinal ipsilateral.

Al interrogatorio, la paciente refirió haber iniciado 10 años previos a su consulta con una úlcera posterior a una quemadura de tercer grado, que inicialmente fue tratada con remedios caseros y posteriormente con curaciones en una clínica



Figura 1. Neoformación queratósica e infiltrada de 14 x 9 cm con úlcera adyacente sobre las caras dorso-laterales de la pierna derecha.

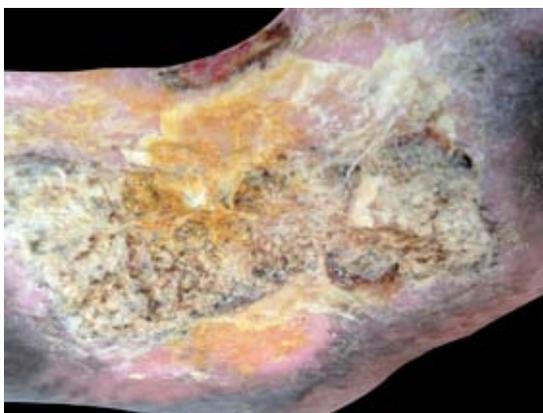


Figura 2. Acercamiento de la neoformación. Destaca el aspecto queratósico, con algunas costras sanguíneas y exudado amarillento fétido.

particular. Dos años y medio previos a su consulta, se agregó un hongo en el pie, que de manera progresiva fue extendiéndose, llegó a sangrar y producir un olor fétido desde hacía tres meses, con dificultad para la deambulaci3n.

Como antecedentes personales patol3gicos de importancia, la paciente tena hipertensi3n arterial sist3mica, controlada con enalapril a dosis de 10 mg/da. La lesi3n se trat3 durante dos a.ios con diversos antimic3ticos locales y parches hidrocoloides, sin mostrar mejoria.

Ante el cuadro clnico de la paciente, y con la sospecha diagn3stica de un carcinoma espinocelular originado en una 3lcera de Marjolin, se decidi3 tomar un par de biopsias incisionales, as3 como una radiograf3a comparativa de la extremidad.

En el estudio histopatol3gico se observaron cortes que mostraron una neoformaci3n exof3tica cuya epidermis tena hiperqueratosis paraquerat3tica y grandes tapones c3rneos. En el espesor de la dermis se observaron numerosos cordones tumorales de c3lulas semejantes a las espinosas, con citoplasma amplio y claro, adem3s de perlas c3rneas, inmersos en un estroma fibroso y rodeados por una moderada reacci3n inflamatoria. El diagn3stico histopatol3gico confirm3 un carcinoma espinocelular bien diferenciado (Figuras 3 y 4). La radiograf3a simple mostr3 lesiones l3ticas en la cortical del metatarso adyacente a la neoformaci3n (Figura 5).

Ante los hallazgos, la paciente fue valorada en el servicio de Oncolog3a del Hospital General de M3xico, en donde se propuso la amputaci3n radical de la extremidad. Dada la negativa de la paciente y sus familiares, se interconsult3 al servicio de Radiolog3a y se propuso como tratamiento alternativo sesiones de radioterapia. En una primera fase se administraron 20 sesiones de radioterapia, con disminuci3n significativa de

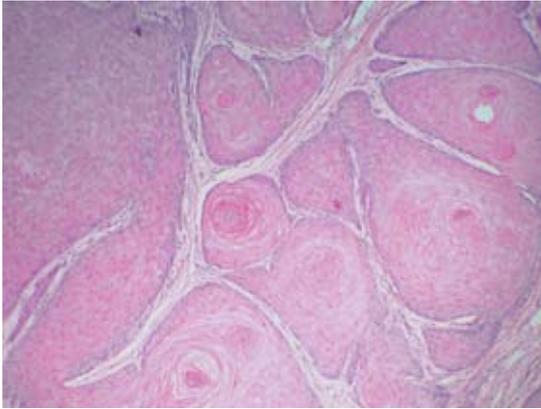


Figura 3. Vista panorámica de la lesión. Se observan numerosos cordones tumorales en el espesor de la dermis de células semejantes a las espinosas, perlas córneas y moderada reacción inflamatoria.

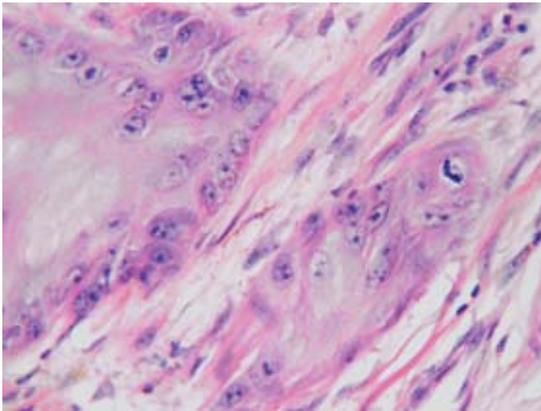


Figura 4. Acercamiento de la lesión. Destacan las atipias celulares con citoplasma amplio, inmersas en estroma fibroso.

la neoplasia a los tres meses (Figura 6). Además, se trató la infección con antibióticos de amplio espectro contra grampositivos y anaerobios. Finalmente se realizaron 10 sesiones más de radioterapia con adecuado control de la neoplasia, con lo que se logró mejoría significativa y epitelización con tejido de granulación abundante (Figura 7).



Figura 5. Radiografía simple lateral del pie derecho. Se observa la erosión sobre la cortical en la zona del metatarso.



Figura 6. Aspecto de la neoformación tras 20 sesiones de radioterapia. Tejido de granulación en la base con exudado seroso.



Figura 7. Aspecto de la lesión tras 30 sesiones de radioterapia. Control de la infección, con herida en proceso de epitelización y ausencia del tumor.

DISCUSIÓN

Se define como carcinoma espinocelular cutáneo de alto riesgo a las neoplasias que tienen un riesgo alto de recidiva, metástasis ganglionares o a distancia, con base en las características del tumor y los factores del paciente. En la actualidad, además del tamaño tumoral (> 2 cm), para definir a la neoplasia de base de alto riesgo se consideran otros factores: profundidad de invasión (> 2 mm), nivel de Clark (IV o superior), invasión perineural, invasión linfovascular, grado de diferenciación (tumores mal diferenciados), tipo histológico (desmoplásico, adenoescamoso), origen a partir de un proceso inflamatorio crónico, inmunosupresión concomitante, localización en zonas de alta recidiva (pabellón auricular, mucosa labial) y expresión de marcadores histológicos y genéticos asociados con comportamiento agresivo (EGFR, STAT-3, E-caderina, CD44).^{9,11}

Aurelius Cornelius Celsus fue el primero en describir la aparición de cáncer sobre cicatrices antiguas de quemaduras, en el siglo I aC.³ Sin embargo, esta entidad debe su nombre al médico francés Jean Nicholas Marjolin, profesor de la Universidad de París, quien en 1828 hizo

una clasificación descriptiva de varios procesos ulcerosos. Aunque nunca comentó acerca de los cambios malignos en las mismas, describió la aparición de úlceras verrugosas sobre cicatrices antiguas de quemaduras. En 1903, Da Costa propuso el término úlcera de Marjolin para describir dos casos de cambios carcinomatosos en áreas de ulceración crónica, desde entonces se ha impuesto esta denominación.¹²

Algunos autores estiman que 1 de cada 300 úlceras crónicas podría degenerar en cáncer. La incidencia de transformación maligna de las cicatrices de quemaduras es de aproximadamente 2% y varía entre 0.7 y 9%. Aunque no existe predilección de edad ni raza, el promedio de aparición se encuentra en la quinta década de la vida, con límites de 18 y 48 años. Las quemaduras son más frecuentes en las mujeres, pero los hombres se afectan tres veces más en cuanto a la aparición de cáncer sobre cicatriz por quemaduras.^{3,12} La fisiopatogenia de la génesis de la neoplasia es motivo de controversia, se han postulado múltiples hipótesis, pero ninguna de ellas es totalmente concluyente. Se propone que la irritación crónica genera mutaciones celulares que son producto de la liberación de toxinas en un ambiente caracterizado por tejidos isquémicos y nutricionalmente deficientes; además del traumatismo repetido en un área de difícil cicatrización con alteraciones en la epitelización e inmunológicas locales.^{12,13} De todas las neoplasias asociadas, el carcinoma espinocelular cutáneo es el tumor reportado con más frecuencia. Aunque la incidencia de carcinomas en cicatrices se desconoce, alrededor de 2 a 3% de todos los carcinomas espinocelulares cutáneos ocurren en estas úlceras. La topografía predominante son las extremidades inferiores (44%), seguidas de las extremidades superiores (22%), el tronco (12%) y la cabeza (22%).^{14,15}

Como se mencionó, el carcinoma epidermoide originado de una quemadura se asocia con un

pronóstico adverso en relación con los formados *de novo*, en parte por su agresividad local y capacidad para originar metástasis tempranas.^{11,13} Se describen dos formas de úlcera de Marjolin en función del intervalo entre la exposición al daño inicial y la evolución del tumor: forma aguda, si es menor de cinco años, y forma crónica, si transcurren más de cinco años. Otros autores la dividen en aguda si el periodo de latencia es de cuatro meses a un año y crónica cuando es de 1 a 75 años. Este periodo de latencia tumoral es inversamente proporcional a la edad del paciente en el momento de la quemadura. La forma crónica es la más frecuente y suele manifestarse como un carcinoma espinocelular cutáneo que ocupa todo el grosor de la quemadura, principalmente sobre las articulaciones. La transformación maligna de la lesión suele ser muy lenta, con promedio de 35 años desde la ocurrencia de la misma, con un periodo de latencia variable (de 4 meses a 60 años).^{3,12,16} En el aspecto clínico predominan las lesiones ulcerativas infiltrantes con bordes sobreelevados e induración circundante y con menos frecuencia, lesiones exofíticas con aspecto de tejido de granulación. Los síntomas referidos por los pacientes son inespecíficos; la mayoría señala dolor localizado, otros manifiestan hemorragia, exudado u olor fétido. Estas lesiones pueden sufrir ulceraciones crónicas y recidivantes antes de degenerar en una neoplasia particular, que generalmente se origina en un borde de la úlcera y crece lentamente hacia el centro. Esta naturaleza focal de malignización aumenta el riesgo de falsos negativos en una biopsia, por lo que se recomienda realizar varias biopsias incisionales o por escisión, según el caso, antes de establecer o descartar el diagnóstico.^{3,17,18} El factor pronóstico más importante es la metástasis a los ganglios linfáticos regionales. Un estudio realizado por Chalya y colaboradores, en una muestra considerable de 56 pacientes, mostró que el promedio de metástasis a los ganglios regionales es de alrededor de 32%, de metástasis

a distancia es de 26% y de recurrencia local de 33% con tratamiento quirúrgico convencional.¹⁹

El tratamiento de la úlcera de Marjolin es multidisciplinario. La extirpación local con un margen amplio de seguridad de al menos 2 cm, seguida de la colocación de un injerto, cierre primario retardado o movilización de un colgajo, generalmente es la conducta apropiada a seguir en estos casos. La amputación se reserva para los casos con afectación local de los espacios articulares, invasión ósea o invasión local profunda extensa. La disección ganglionar es motivo de controversia.^{3,19,20} La radioterapia y quimioterapia (metotrexato, bleomicina y cisplatino) se indica para pacientes con mal pronóstico o metástasis a distancia. La radioterapia es el método de elección en pacientes ancianos cuando existe alguna contraindicación quirúrgica y es útil cuando la cirugía convencional puede conllevar secuelas funcionales o cosméticas importantes. También se utiliza como tratamiento coadyuvante en tumores de gran tamaño con resección incompleta, metástasis ganglionares o recidivas tumorales que no pueden ser abordadas quirúrgicamente; sin embargo, los porcentajes de curación en estos casos apenas alcanza 60%.²¹ El mecanismo por el que las radiaciones ionizantes producen muerte celular es el daño que afecta más a las células tumorales de mayor actividad mitótica e indiferenciada. La administración de radioterapia en dosis fraccionadas aumenta la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento; incluso, esquemas más fraccionados en dosis bajas por sesión minimizan los efectos secundarios; una valoración de respuesta antes de los tres meses es prematura. La elección de la técnica se determina por el tamaño, el espesor y la localización anatómica del tumor. Las técnicas actualmente más extendidas para el tratamiento del cáncer de piel son la radioterapia externa con control de electrones de acelerador lineal y la braquiterapia de alta tasa de dosis.²² La dosis habitual de radioterapia superficial es de 4,000 Gy en 5 a 16 fracciones.

Tiene la desventaja de la prolongada duración del tratamiento, la dificultad de controlar el margen de seguridad aplicado (mejores resultados con braquiterapia o radioterapia intersticial) y elevado costo económico. Está contraindicada en pacientes con carcinoma verrugoso y xeroderma pigmentoso.^{21,23}

El caso expuesto tenía un carcinoma espinocelular cutáneo de alto riesgo, dado que cumplía el criterio del tamaño tumoral (14 cm), origen en un proceso inflamatorio crónico (úlceras de Marjolin), con invasión ósea y adenopatías inguinales. Debido a las características de la paciente se optó por tratamiento alterno con sesiones de radioterapia en dosis fraccionadas bajas para minimizar los efectos secundarios, conservar la integridad anatómica, mejorar la calidad de vida y evitar así la amputación radical de la extremidad.

En otros casos, debido a que los factores pronóstico de recurrencia en este tipo de neoplasias son los mismos que para el cáncer de piel en general (tamaño, grado de diferenciación, profundidad, topografía), aunado a que la conducta biológica no está bien establecida en la bibliografía, consideramos que estos pacientes deben ser llevados a procedimientos de escisión amplia de primera instancia en los casos de diagnóstico temprano.

REFERENCIAS

1. Wolff K, Johnson RA, Suurmond D. Fitzpatrick. Atlas en color y sinopsis de Dermatología Clínica. 5ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España, 2005;276-281.
2. Ratushny V, Gober MD, Hick Rridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest* 2012;122:464-472.
3. García-Morales I, Pérez-Gil A, Camacho FM. Úlcera de Marjolin: carcinoma sobre cicatriz por quemadura. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97:529-532.
4. Kirsner RS, Garland LD. Squamous cell carcinoma arising from chronic osteomyelitis treated by Mohs micrographic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20:141-143.
5. Simone CD, Giampetruzzi AR, Guerriero C, De Masi M, et al. Squamous cell carcinoma arising in a venous ulcer as a complication of the Klippel-Trenaunay syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:209-211.
6. Troy JL, Grossman ME, Walther RR. Squamous-cell carcinoma arising in a leprous neutrophilic ulcer. Report of a case. *J Dermatol Surg Oncol* 1980;6:659-661.
7. Mendonca H, Rebelo C, Fernandes A, Lino A, García L. Squamous cell carcinoma arising in hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;18:830-832.
8. Alconchel MD, Olivares C, Álvarez R. Squamous cell carcinoma, malignant melanoma and malignant fibrous histiocytoma arising on burn scars. *Br J Dermatol* 1997;137:793-798.
9. Nuño-González A, Vicente-Martín F, Pinedo-Moraleda F, López-Esteban J. Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:567-578.
10. García-Zazuaga J, Olbricht SM. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Adv Dermatol* 2008;24:33-57.
11. Sabin SR, Goldstein G, Rosenthal H, Haynes K. Aggressive squamous cell carcinoma originating as a Marjolin's ulcer. *Dermatol Surg* 2004;30:229-230.
12. Rossi G, Cortés L, Wainstein V, Calb I. La importancia de la biopsia en las úlceras crónicas. Úlcera de Marjolin. *Flebotología y linfología. Lecturas Vasculares* 2010;5:805-811.
13. Soto-Dávalos B, Cortés-Flores A, Bandera-Delgado A, Luna-Ortiz K, Padilla-Rosciano E. Neoplasia maligna en cicatriz de quemadura: úlcera de Marjolin. Informe de dos casos y revisión de la literatura. *Cir Ciruj* 2008;76:329-333.
14. González-Paredes G, Rocha-Terceros M. Úlcera de Marjolin en región lumbosacra. *Dermatología Peruana* 2008;18:127-129.
15. Huang CH, Feng CH, Hsiao Y, Chuang S, Yanh J. Burn scar carcinoma. *J Dermatol Treat* 2010;21:350-356.
16. Phillips TJ, Salman SM, Bhawan J, Rogers GS. Burn scar carcinoma. Diagnosis and management. *Dermatol Surg* 1998;24:561-565.
17. Bauk VO, Assuncao AM, Domingues RF, Fernandes NC, et al. Marjolin's ulcer: a twelve-case report. *An Bras Dermatol* 2006;81:355-358.
18. Nthumba PM. Marjolin's ulcers: theories, prognostics factors and their peculiarities in spina bifida patients. *W J Surg Oncol* 2010;8:108.
19. Chalya PL, Mabula JB, Rambau P, Mchembe MD, et al. Marjolin's ulcers at a university teaching hospital in North-western Tanzania: a retrospective review of 56 cases. *W J Surg Oncol* 2012;10:38.
20. Matsushita S, Kawai K, Tada K, Mera Kkubo H, et al. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma treated successfully with surgery, radiotherapy and S-1/cisplatin chemotherapy. *J Dermatol* 2010;37:666-670.
21. Hernández-Martín A, Echeverría-Iturbe C. Carcinoma espinocelular. *Piel* 2003;18:364-376.
22. Marín A, Vargas-Diéz E, Cerezo L. Radioterapia en dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:166-181.
23. Storck H. Radiotherapy of cutaneous cancers and some other malignancies. *J Dermatol Surg Oncol* 1978;4:573-584.