

Carcinoma basocelular metastásico. Experiencia de tres casos tratados con cirugía de Mohs

ProZONE®

González AR¹, Londoño AM², Mejía ME², Gaitan M³, Pistone M¹, Etchichury D¹

Resumen

El carcinoma basocelular metastásico es una enfermedad poco frecuente, con menos de 400 casos reportados en la bibliografía. La mayor parte de los tumores primarios afecta la cabeza y el cuello y los sitios más frecuentes de metástasis son los ganglios linfáticos regionales y el pulmón. Comunicamos tres casos de pacientes entre 34 y 55 años de edad con carcinomas basocelulares en la cabeza y el cuello, con metástasis en la parótida, los ganglios linfáticos regionales y el pulmón, tratados en la unidad de cirugía de Mohs del Instituto de Oncología Ángel H Roffo, en Buenos Aires, Argentina. Se realiza una revisión de la bibliografía.

PALABRAS CLAVE: carcinoma basocelular, metástasis, cirugía de Mohs.

Dermatol Rev Mex 2016 July;60(4):348-353.

Metastatic basal cell carcinoma. Experience of three cases treated with Mohs' surgery.

González AR¹, Londoño AM², Mejía ME², Gaitan M³, Pistone M¹, Etchichury D¹

Abstract

Metastatic basal cell carcinoma is a rare entity, with less than 400 cases reported in the literature. Most primary tumors are found in head and neck and the most common sites of metastases occur to regional lymph nodes and lung. We present three cases of patients between 34 and 55 years old, with basal cell carcinomas located in head and neck, with metastasis to parotid, regional lymph nodes and lung, treated with in Mohs' surgery unit of the Institute of Oncology Angel H Roffo, in Buenos Aires, Argentina. A review of the literature is performed.

KEYWORDS: basal cell carcinoma; metastatic; Mohs' surgery

¹ Unidad de Cirugía de Mohs, Instituto de Oncología Ángel H Roffo, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

² Clínica Vida, Fundación Colombiana de Cancerología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

³ Universidad CES, Medellín, Colombia

Recibido: noviembre 2015

Aceptado: marzo 2016

Correspondencia

Dra. Ángela María Londoño García
alonga77@gmail.com

Este artículo debe citarse como

González AR, Londoño AM, Mejía ME, Gaitan M y col. Carcinoma basocelular metastásico. Experiencia de tres casos tratados con cirugía de Mohs. Dermatol Rev Mex. 2016 julio;60(4):348-353.



ANTECEDENTES

El carcinoma basocelular metastásico lo describió Beadles en 1894.¹⁻⁷ En 1951, Lattes y Kessler establecieron los criterios diagnósticos: 1) tumor primario originado en la epidermis o el epitelio folicular, no en las membranas mucosas; 2) tumor que se disemina a un sitio distante, no debe ser resultado de extensión directa; 3) el tumor primario y el metastásico deben tener histología idéntica.⁴

Existen menos de 400 casos reportados.⁸ El 85% de los tumores primarios se localizan en la cabeza y el cuello y los sitios metastásicos más frecuentes son: los ganglios linfáticos regionales (60%), el pulmón (42%), el hueso (20%) y la piel (10%).⁹ La tasa de mortalidad varía de acuerdo con la vía de diseminación: en caso de diseminación hematógena la supervivencia media es de 50% a ocho meses del diagnóstico de la metástasis,² con supervivencia a cinco años menor a 10%.^{1,10-13} En cambio, cuando la metástasis es únicamente a los ganglios regionales, la supervivencia promedio es de 3.6 años.⁸ De acuerdo con la mayoría de los autores el intervalo entre el tratamiento del tumor primario y el diagnóstico de las metástasis varía de 9 a 18.6 años.^{2,14,15} Danial y colaboradores reportaron un intervalo más breve: 3.4 años y supervivencia promedio de 7.32 años.¹⁶

Los factores de riesgo de carcinoma basocelular metastásico incluyen:^{12,17,18} carcinoma basocelular persistente por varios años, resistente al tratamiento y recurrente. El tamaño se relaciona directamente con la tasa de metástasis: en carcinomas basocelulares mayores de 3 cm el riesgo es de 2%, en los de 5 a 10 cm es de 25%^{19,20} y en los mayores de 10 cm es de 50%;²⁰ otros factores de pronóstico reconocidos son: espesor tumoral mayor a 1 cm,²¹ radioterapia previa, localización en la cabeza y el cuello (principalmente en la oreja), subtipo histológico morfeiforme, infiltrativo o basoescamoso,²² invasión vascular,

linfática o perineural,^{23,24} piel clara y múltiples tumores primarios.

CASOS CLÍNICOS

En la unidad de Cirugía de Mohs del Instituto de Oncología Angel H Roffo, de la Universidad de Buenos Aires, Argentina, se trataron 5,034 carcinomas basocelulares de la cabeza y cuello entre junio de 1990 y junio de 2015. Durante este periodo se diagnosticaron tres casos de carcinoma basocelular metastásico de acuerdo con los criterios expuestos.

Caso 1

Paciente femenina de 34 años de edad, fototipo II. Consultó en diciembre de 1996 por padecer un carcinoma basocelular metatípico en la ceja derecha (4.5 cm) recidivado a cirugía (Figura 1A). La histología mostraba cordones tumorales de células basaloideas, con empalizada periférica que confluían con células semejantes a las espinosas y formación de perlas córneas. Se realizó cirugía micrográfica de Mohs: una capa negativa. En marzo de 1997 tuvo un nódulo parotídeo derecho de 2 cm (Figura 1B). La punción citológica evidenció células hipercromáticas, con anisonucleosis: positivo para células neoplásicas. En abril de 1997 se realizó linfadenectomía cervico-parotídea, el informe histológico mostró metástasis en uno de 25 ganglios con ruptura capsular: infiltración de parótida por carcinoma basocelular cordonado con reacción desmoplásica y células escamosas con formación de perlas córneas. Se agregó radioterapia coadyuvante. Veinticuatro meses después padeció metástasis pulmonares y óseas múltiples, comenzó quimioterapia, pero falleció al poco tiempo.

Caso 2

Paciente masculino de 49 años de edad, fototipo II. Consultó en 2007 por padecer un carcinoma

ProZONE®



Figura 1. A. Tumor de 4.5 cm ulcerado, supraciliar derecho. B. Nódulo subcutáneo preauricular derecho correspondiente a metástasis parotídea derecha.

basocelular micronodular e infiltrante, temporal izquierdo, de 3 cm, recidivado. Se realizó cirugía micrográfica de Mohs (una capa negativa). En 2010 tuvo nueva recidiva por lo que fueron necesarias cuatro capas de cirugía micrográfica de Mohs (Figura 2). En febrero de 2011 tuvo adenopatía parotídea ipsilateral (Figura 3), con punción positiva para células neoplásicas. Se trató con linfadenectomía cervicoparotídea. El estudio patológico informó un ganglio positivo con ruptura capsular e invasión de tejidos blandos adyacentes a la cola de la parótida con infiltración por carcinoma basocelular cordonado con reacción desmoplásica y foco de infiltración perineural, de morfología similar a la



Figura 2. Placa eritematosa brillante e infiltrada de 2 cm, inferior a cicatriz en la región temporal izquierda.



Figura 3. Nódulo infiltrado de 2x1 cm en la región preauricular izquierda, correspondiente a metástasis parotídea.

observada en la histología del primario (Figura 4). Completó el tratamiento con radioterapia coadyuvante. En junio de 2013 el paciente tuvo recaída en la región cervical izquierda y falleció por progresión de la enfermedad.

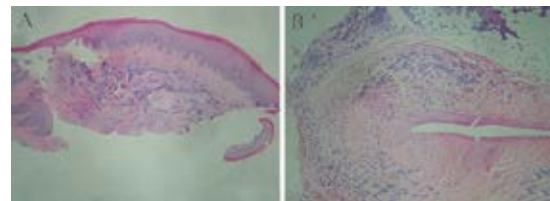


Figura 4. Fotos histopatológicas del caso 2. A. Carcinoma basocelular cordonado con reacción desmoplásica y foco de infiltración perineural. B. HE 0X. Hallazgos de la afección ganglionar que muestran positividad con ruptura capsular e invasión de tejidos blandos adyacentes a la cola de la parótida con infiltración por carcinoma basocelular de características similares a las del tumor primario.

**Caso 3**

Paciente masculino de 55 años de edad, fototipo II. Tenía antecedente de carcinoma basocelular de 5 cm temporal izquierdo recidivado a tres cirugías. Consultó en febrero de 1993 por recidiva de 2 cm con patología de carcinoma basocelular nodular y adenoide (Figura 5A). En marzo de 1993 se realizó cirugía micrográfica de Mohs (tercera capa negativa). En julio de 1998 tuvo un nódulo parotídeo izquierdo (Figura 5B). Se decidió realizar biopsia incisional. Con la sospecha de carcinoma basocelular metastásico, para diferenciar el tumor de un carcinoma adenoquístico de parótida, se le practicaron estudios de inmunohistoquímica que reportaron: S100 positiva en filetes nerviosos, no se observaron células mioepiteliales positivas, queratina positiva en células neoplásicas, vimentina negativa en células neoplásicas y positiva en el estroma. Estos resultados confirmaron el diagnóstico de carcinoma basocelular. Se efectuó parotidectomía y vaciamiento de niveles I-II más radioterapia regional. Actualmente el paciente está vivo y libre de enfermedad 17 años después del tratamiento de la recaída.

DISCUSIÓN

La incidencia de carcinoma basocelular metastásico es de 0.0028 a 0.55%, con relación

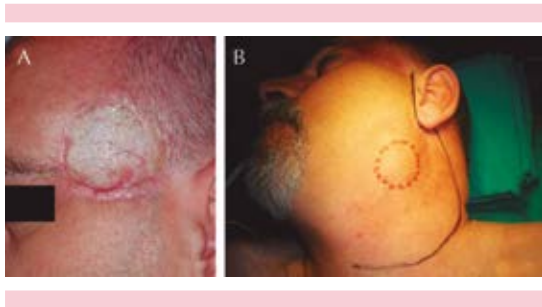


Figura 5. A. Cicatriz de 3 cm con borde perlado e infiltrado en la región temporal izquierda. **B.** Nódulo subcutáneo de 2 cm en la región infraauricular izquierda, correspondiente a metástasis.

hombre:mujer de 2:1 y edad promedio entre 45 y 59 años.¹⁻⁷ En esta experiencia, la incidencia fue de 0.059%, la relación hombre:mujer fue similar, pero observamos disminución del intervalo etario. Lo y colaboradores sugieren que esto puede explicarse por dos hipótesis: los pacientes más jóvenes tienen tumores más agresivos y los de edad avanzada no viven el tiempo suficiente para padecer metástasis.¹⁴

Las metástasis ocurrieron en los sitios habitualmente reportados: la parótida,²⁵ los ganglios regionales, el pulmón y el hueso.^{2,12,17}

En nuestra serie el intervalo promedio entre el tratamiento del tumor primario y la metástasis fue de 4.5 años. Este periodo es similar al del estudio de Danial y colaboradores,¹⁶ pero menor al reportado por la mayoría de los autores, que superó 10 años.^{2,14,15}

En cuanto a la supervivencia, es notable que una vez diagnosticadas las metástasis, la muerte del paciente deviene rápidamente. De los tres pacientes de esta serie, uno duplicó la supervivencia media y los otros murieron dos años después del diagnóstico de la metástasis.

Respecto a los factores de riesgo, el tamaño en nuestra serie fue menor a 5 cm en todos los casos. En cuanto a la histología, dos mostraron subtipos histológicos agresivos, en un caso con invasión perineural. La localización del tumor primario fue similar a lo descrito en la bibliografía.

Aún no es claro por qué un carcinoma basocelular puede desarrollar metástasis. Motegi y colaboradores²⁶ proponen que esto puede deberse al cambio a un tejido mesenquimal mediado por el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), factor de crecimiento epidérmico y el Wnt- β , que inducen la expresión de marcadores, como el Twist1 y Snail en las células epiteliales,

ProZONE®

lo que disminuye la expresión de E-caderinas y aumenta la expresión de N-caderinas, vimentina y fibronectina con adquisición de características morfológicas y funcionales de epitelio mesenquimal. Además, esto aumenta la expresión de metaloproteinasas 1 que favorecen la interrupción de la membrana basal y la degradación de la matriz estromal, lo que permite el movimiento e invasión de las células tumorales.

Cuando hay dudas en el diagnóstico de carcinoma basocelular metastásico se sugiere realizar estudios de inmunohistoquímica, como el BerEp4,²⁷ citoqueratinas AE1, AE3, 14y 17²⁸ y CD10, que permiten diferenciarlo de un carcinoma espinocelular basaloide; la sinaptofisina y CK20, que son útiles para el diagnóstico diferencial con tumor de células de Merkel.¹ En nuestro caso sólo se necesitó realizar inmunohistoquímica en un paciente para diferenciar la metástasis de un carcinoma adenoquístico de parótida.

El tratamiento de elección es la cirugía. Como coadyuvantes, las opciones más comunes son la quimioterapia y radioterapia, con eficacia relativa para mejorar la supervivencia de los pacientes.¹⁰ En esta serie sólo se logró el control de la enfermedad en un paciente mediante cirugía y radioterapia.

El vismodegib es el primer tratamiento dirigido contra el carcinoma basocelular, que inhibe electivamente la vía de señalización Hedgehog.²⁹ En las primeras experiencias en carcinoma basocelular metastásico se han obtenido respuestas favorables, pero parciales. En general, la respuesta cesa una vez suspendida la medicación.³⁰⁻³²

CONCLUSIÓN

Comunicamos tres casos de carcinoma basocelular metastásico, enfermedad muy infrecuente, de la que existen pocos reportes en Latinoamérica; sólo se encontraron dos trabajos

previos.^{33,34} Resulta evidente que en los pacientes con factores de riesgo para padecer carcinoma basocelular metastásico es conveniente el seguimiento estricto mediante el examen físico adecuado y considerar estudios de imagen complementarios.

REFERENCIAS

1. Lerner V, Ricci C, Argenziano G. Metastasizing basal cell carcinoma. *Cutis* 2013;92:244-246.
2. von Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma: report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:1043-1060.
3. Berlin JM, Warner MR, Bailin PL. Metastatic basal cell carcinoma presenting as unilateral axillary lymphadenopathy: report of a case and review of the literature. *Dermatol Surg* 2002;28:1082-1084.
4. Lattes R, Kessler RW. Metastasizing basal-cell epithelioma of the skin. Report of two cases. *Cancer* 1951;4:866-878.
5. Costanza ME, Dayal Y, Binder S, Nathanson L. Metastatic basal cell carcinoma: review, report of a case and chemotherapy. *Cancer* 1974;34:230-235.
6. Amonette RA, Salasche SJ, Chesney TM, Clarendon C, Dilawari R. Metastatic basal-cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1981;7:397-400.
7. Kord JP, Cottle WI, Proper S. Metastatic basal-cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;8:604-608.
8. McCusker M, Basset-Seguin N, Dummer R, Lewis K, et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer* 2014;50:774-783.
9. Nahass GT, Blauvelt A, Leonardi CL, Penneys NS. Basal cell carcinoma of the scrotum. Report of three cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:574-578.
10. Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review. *J Cutan Med Surg* 2005;9:10-15.
11. Wysong A, Aasi SZ, Tang JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011. *JAMA Dermatol* 2013;149:615-616.
12. Chu A, Osguthorpe JD. Nonmelanoma cutaneous malignancy with regional metastasis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:663-673.
13. Black EA, Duncan LD, Dieter RA. Pulmonary metastasis of basal cell carcinoma. *American Surg* 2013;79:221-222.
14. Lo JS, Snow SN, Reizner GT, Mohs FE, et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:715-719.
15. Spates ST, Mellete JR, Fitzpatrick J. Metastatic basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003;29:650-652.



16. Danial C, Lingala B, Balise R, Oro AE, et al. Markedly improved overall survival in 10 consecutive patients with metastatic basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2013;169:673-676.
17. Snow SN, Sahl W, Lo JS, Mohs FE, et al. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases. *Cancer* 1994;73:328-335.
18. Batra RS, Kelley LC. A risk scale for predicting extensive subclinical spread of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg* 2002;28:107-112.
19. Sinha S, Yip MJ, Gill S, Pohl MJ, Donahoe SR. A giant fungating metastatic basal cell carcinoma of the back and novel reconstruction using two large keystone design island perforator flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66:1015-1018.
20. Mollet T, Clapper R, Smith M, Garcia C. Not all basal cell carcinomas are created equal: a case of a fatal BCC. *Dermatol Online J* 2013;19:9.
21. Martorell A, Sanz V, Candelas D, Sanchez I, et al. Carcinoma basocelular metastásico en la axila: reconstrucción mediante un colgajo en isla pectoral lateral. *Actas Dermatosifilogr* 2011;102:53-57.
22. Garcia C, Poletti E, Crowson AN. Basosquamous carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:137-143.
23. Geist DE, Garcia-Moliner M, Fitzek MM, Cho H, Rogers GS. Perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma: raising awareness and optimizing management. *Dermatol Surg* 2008;34:1642-1651.
24. Mendenhall WM, Ferlito A, Takes RP, Bradford CR, et al. Cutaneous head and neck basal and squamous cell carcinomas with perineural invasion. *Oral Oncol* 2012;48:918-922.
25. Wadhera A, Fazio M, Bricca G, Stanton O. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J* 2006;12:7.
26. Motegi S, Yamada R, Ishikawa O. Twist1 in tumor cell and α -smooth muscle actin in stromal cells are possible biomarkers for metastatic giant basal cell carcinoma. *J Dermatol* 2013;40:661-663.
27. Fernández-Aceñero MJ, Cenjor C, Córdova S. Clear cell basal cell carcinoma with pulmonary metastasis: case report and literature review. *Am J Dermatopathol* 2011;33:379-382.
28. Linskey KR, Gimbel DC, Zukerberg LR, Duncan LM, et al. BerEp 4, cytokeratin 14, and cytokeratin 17 immunohistochemical staining aid in differentiation of basaloid squamous cell carcinoma from basal cell carcinoma with squamous metaplasia. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1591-1598.
29. Gill HS, Moscato EE, Chang AL, Soon S, Silkiss RZ. Vismodegib for periocular and orbital basal cell carcinoma. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1591-1594.
30. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Eng J Med* 2012;366:2171-2179.
31. Meani RE, Lim SW, Chang AL, Kelly J. Emergence of chemoresistance in a metastatic basal cell carcinoma patient after complete response to hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449). *Australas J Dermatol* 2014;55:218-221.
32. Zhu GA, Li AS, Chang AL. Patient with Gorlin syndrome and metastatic basal cell carcinoma refractory to smoothened inhibitors. *JAMA Dermatol* 2014;150:877-879.
33. Rojas V, Barrionuevo C, Amorin E, et al. Metástasis pulmonar de carcinoma basocelular de piel de la cara. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Acta Cancerol* 1995;3:116-119.
34. Lara-Lozano JR, Villela RE, Kowalski LP, Bottura L. Carcinoma basocelular metastático: relato de caso. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2001;76:429-435.