

ACTAS

Dermo-Sifiliográficas



El libro blanco del cáncer de piel de la AEDV

Editorial

Descripción de la incidencia de carcinomas basocelulares, carcinomas espinocelulares, melanoma y Merkel

Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis
Actas dermosifilogr. 2016;107(4):318-328

¿Cuánta carga asistencial supone la enfermedad tumoral cutánea en la actividad ambulatoria en la dermatología española? Resultados del muestreo aleatorio nacional diaderm
Actas dermosifilogr. 112 (2021) 632-639

Evaluación de indicadores de estructura en la atención al paciente con cáncer de piel en los servicios de dermatología
Actas dermosifilogr. 2018 Nov;109(9):807-812

Adaptación de diferentes guías de práctica clínica

Carcinoma de células de Merkel: diagnóstico y tratamiento en atención especializada dermatológica. Guía de práctica clínica de la Academia Española de Dermatología y Venereología
Actas dermosifilogr. 2019;110(6):460-468

Carcinoma basocelular cutáneo: diagnóstico y tratamiento en atención especializada dermatológica. Guía de Práctica Clínica de la AEDV
Actas dermosifilogr. 2020;111(4):291-299

Guía de práctica clínica de melanoma de la academia española de dermatología y venereología
Actas dermosifilogr. 112 (2021) 142-152

Elaboración de recomendaciones de experto en otros tipos de tumores más raros, infrecuentes y heterogéneos

Precáncer cutáneo
Actas dermosifilogr. 2017 Jan – Feb;108(1):31-41

Tratamiento de las neoplasias anexas cutáneas malignas
Actas dermosifilogr. 2018 Jan – Feb;109(1):6-23

Sarcomas cutáneos: directrices para el diagnóstico y tratamiento. Dermatofibrosarcoma protuberans
Actas dermosifilogr. 2018 Dec;109(10):868-877

Sarcoma de Kaposi y angiosarcoma cutáneo: directrices para el diagnóstico y tratamiento
Actas dermosifilogr. 2018 Dec;109(10):878-887

Leiomiocarcinoma y sarcoma pleomórfico dérmico: directrices para el diagnóstico y tratamiento
Actas dermosifilogr. 2019 Jan – Feb;110(1):4-11

Linfomas cutáneos. Parte I: micosis fungoide, síndrome de Sézary y proliferaciones linfoides cutáneas CD30 positivas
Actas dermosifilogr. 2021;112(1):14-23

Linfomas cutáneos. Parte II: otros linfomas cutáneos
Actas dermosifilogr. 2021;112(1):24-31

Incluida en:

Index Medicus/MEDLINE

www.elsevier.es/ad

ACTAS

Dermo-Sifiliográficas



COMITÉ EDITORIAL

Director

Eduardo Nagore
*Servicio de Dermatología
Instituto Valenciano de Oncología. Valencia*

Redactora Jefe

Yolanda Gilaberte
*Servicio de Dermatología
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*

Editores Adjuntos

Salvador Arias-Santiago
*Servicio de Dermatología
Hospital U. Virgen de las Nieves. Granada*

David Moreno
*Servicio de Dermatología.
Hospital U. Virgen Macarena. Sevilla*

COMITÉ DE HONOR

José M^o Mascaró
Francisco Camacho
Luis Iglesias
Evaristo Sánchez-Yus
Jesús Fernández-Herrera
Esteban Daudén
Luis Requena
José M. Carrascosa

EDITORES ASOCIADOS

Cirugía Dermatológica

M^o Eugenia Iglesias
*Servicio de Dermatología
Complejo Hospitalario de Navarra. Navarra*
Pedro Redondo
*Departamento de Dermatología
Clínica Universitaria de Navarra. Navarra*

Dermatología Clínica

Isabel Bielsa
*Servicio de Dermatología.
Hospital U. Germans Trias i Pujol. Barcelona*

Isabel Belinchón
*Servicio de Dermatología.
Hospital General U. de Alicante. Alicante*

Mar Llamas
*Servicio de Dermatología.
Hospital Infanta Cristina. Madrid*

Águeda Pulpillo
*UGC Dermatología
Hospital General U. Virgen del Rocío. Sevilla*

Dermatología Estética

Vicent Alonso
Fundación Piel Sana. AEDV

Dermatología e Imagen

Gastón Roustán
*Servicio de Dermatología.
Hospital U. Puerta de Hierro. Madrid*

Cristina Carrera
*Servicio de Dermatología.
Hospital Clínic. Barcelona*

José Bañuls
*Unidad de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.
Hospital General U. de Alicante. Alicante*

Dermato-oncología

Lara Ferrándiz
*Ud. de gestión clínica de Dermatología
Hospital U. Virgen Macarena. Sevilla*

Carlos Serra
*Servicio de Dermatología
Instituto Valenciano de Oncología. Valencia*

Dermatopatología

Juan J. Ríos
*Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital U. Virgen Macarena. Sevilla*

Onofre Sanmartín
*Servicio de Dermatología.
Instituto Valenciano de Oncología. Valencia*

Dermatología Pediátrica

Isabel Betloch
*Servicio de Dermatología.
Hospital U. de Alicante, Alicante*

Jesús Tercedor
*Servicio de Dermatología
Hospital U. Virgen de las Nieves. Granada*

Foro de Residentes

Alejandro Molina
*Servicio de Dermatología.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada*

Tomás Toledo
*Servicio de Dermatología.
Hospital U. Virgen Macarena. Sevilla*

Actas 2.0

Ana M. Molina Ruiz
*Servicio de Dermatología
Fundación Jiménez Díaz. Madrid*

José L. Ramírez Belver
*Servicio de Dermatología.
Fundación Jiménez Díaz. Madrid*

Elena Macías del Toro
*Servicio de Dermatología.
Fundación Jiménez Díaz. Madrid*

CONSEJO EDITORIAL

José Aguilera
*(Departamento de Dermatología.
Universidad de Málaga, Málaga)*

Víctor Alegre
*(Departamento de Dermatología.
Universidad de Valencia, Valencia)*

Carmen Aspiroz Sancho
*(Sección Microbiología
Hospital Rojo Villanova. Zaragoza)*

Eulalia Baselga
*(Servicio de Dermatología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona)*

Isabel Belinchón
*Servicio de Dermatología.
Hospital General U. de Alicante)*

Mar Blanes
*(Servicio de Dermatología.
Hospital General U. de Alicante, Alicante)*

Gonzalo Blasco
*(Servicio de Dermatología
Hospital U. Virgen de las Nieves, Granada)*

Aram Boada
*(Servicio de Dermatología. Hospital
Germans Trias i Pujol. Barcelona)*

Pablo Boixeda de Miguel
*(Servicio de Dermatología.
Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid)*

Leopoldo Borrego
*(Servicio de Dermatología.
Hospital U. Insular de Las Palmas. Las Palmas de Gran Canaria)*

Rafael Botella
*(Servicio de Dermatología.
Hospital U. la Fe. Valencia)*

Javier del Boz
*(Servicio de Dermatología
Hospital Costa del Sol. Málaga)*

Agustín Buendía
*Departamento de Dermatología
Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada*

Minia Campos
*(Servicio de Dermatología.
Hospital General U. Gregorio Marañón. Madrid)*

Raúl Corbalán
*(Servicio de Dermatología.
Hospital U. Virgen de la Arrixaca. Murcia)*

Pablo de la Cueva
*(Servicio de Dermatología.
Hospital Infanta Leonor. Madrid)*

Begoña Echeverría
*(Servicio de Dermatología
Hospital U. de Fuenlabrada. Madrid)*

M^o Teresa Fernández-Figueras
*(Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona)*

Angel Fernández Flores
*(Servicio de Anatomía Patológica
Hospital el Bierzo. León)*

Marta Ferrán
*(Servicio de Dermatología.
Hospital del Mar. Barcelona)*

Carla Ferrándiz
*(Servicio de Dermatología.
Hospital U. Vall d'Hebron. Barcelona)*

Eduardo Fonseca
*(Servicio de Dermatología.
Complejo Hospitalario U. A Coruña. La Coruña)*

Ignasi Figueras
*(Servicio de Dermatología
Hospital U. de Bellvitge. Barcelona)*

Ignacio García-Doval
*(Servicio de Dermatología.
Hospital Xeral de Vigo. Vigo)*

Juan García-Gavín
*(Clínica Pérez & Gavín
dermatólogos. Vigo. Pontevedra)*

Vicente García-Patos
*(Servicio de Dermatología.
Hospital del Vall d'Hebron. Barcelona)*

Jesús Gardeazábal
*(Servicio de Dermatología.
Hospital de Cruces. Bilbao)*

Ana Giménez-Arnau
*(Servicio de Dermatología.
Hospital del Mar. Barcelona)*

Aurora Guerra-Tapia
*(Servicio de Dermatología.
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid)*

Elena de las Heras
*(Servicio de Dermatología.
Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid)*

Pablo Hernández Bell
*(Servicio de Dermatología
Hospital General U. de Valencia. Valencia)*

Enrique Herrera
*(Servicio de Dermatología.
Universidad de Málaga. Facultad de Medicina. Málaga)*

Javier Labandeira
*(Servicio de Dermatología.
Complejo Hospitalario U. de Santiago. A Coruña)*

Mario Linares
*(Servicio de Dermatología.
Hospital U. Puerta del Mar. Cádiz)*

Beatriz Llombari
*(Servicio de Dermatología.
Instituto Valenciano de Oncología. Valencia)*

Isabel Longo
*(Servicio de Dermatología.
Hospital U. Gregorio Marañón. Madrid)*

José Luis López-Esteban
*(Servicio de Dermatología.
Hospital de Alcorcón. Madrid)*

Aranxa López-Pestaña
*(Servicio de Dermatología.
Hospital Donostia. San Sebastián)*

Josep Malveyh
*(Servicio de Dermatología.
Hospital Clínic. Barcelona)*

Alejandro Martín-Gorgojo
*(Servicio de Dermatología.
Ayuntamiento de Madrid. Sección de Especialidades Médicas. Madrid)*

Ana Martín-Santiago
*(Servicio de Dermatología.
Hospital U. Son Espases. Palma de Mallorca)*

Antonio Martínez-López
*(Servicio de Dermatología.
Hospital U. Virgen de las Nieves, Granada)*

Antonio Martorell
*(Servicio de Dermatología.
Hospital de Manises. Valencia)*

José Manuel Mascaró
*(Departamento de Dermatología.
Hospital Clínic. Barcelona)*

Carlos Monteagudo
*(Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Clínic U. de Valencia. Valencia)*

José Carlos Moreno
*(Servicio de Dermatología.
Hospital Reina Sofía. Córdoba)*

Francisco J. Navarro
*(Departamento de Dermatología
Hospital U. San Cecilio. Granada)*

Lourdes Navarro
*(Servicio de Dermatología
Hospital Beata M^o Ana. Madrid)*

Pablo Ortiz
*(Servicio de Dermatología.
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid)*

Sabela Paradela
*(Servicio de Dermatología.
Hospital U. de la Coruña. La Coruña)*

Amparo Pérez-Ferriols
*(Servicio de Dermatología.
Hospital General U. de Valencia. Valencia)*

Jesús del Pozo
*(Servicio de Dermatología.
Complejo Hospitalario U. de la Coruña. La Coruña)*

Susana Puig
*(Servicio de Dermatología.
Hospital Clínic. Barcelona)*

Lluís Puig-Sanz
*(Servicio de Dermatología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona)*

Ana Pulido
*(Servicio de Dermatología
Hospital General U. Gregorio Marañón. Madrid)*

Ignacio Querol
*(Facultad de Medicina.
Universidad de Zaragoza. Zaragoza)*

Rubén del Río Gil
FHES (Fundació Hospital L' Esperit Sant. Barcelona)

Luis Ríos
*(Servicio de Dermatología.
Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid)*

Raquel Rivera
*(Servicio de Dermatología.
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid)*

José Luis Rodríguez-Peralto
*(Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid)*

Manuel A. Rodríguez-Prieto
*(Servicio de Dermatología.
Hospital de León. León)*

Jorge Romani
*(Servicio de Dermatología.
Consortio Sanitario y U. Parc Taulí. Barcelona)*

Guillermo Romero
*(Servicio de Dermatología.
Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real)*

Ricardo Ruiz-Villaverde
*(Servicio de Dermatología
Hospital U. Virgen de las Nieves. Granada)*

Manuel Sánchez-Regaña
(Clínica Dermacot. Mataró. Barcelona)

Juan F. Silvestre
*(Servicio de Dermatología.
Hospital General U. de Alicante, Alicante)*

Ricardo Suárez-Fernández
*(Servicio de Dermatología.
Hospital General U. Gregorio Marañón. Madrid)*

Rosa Taberner
*(Servicio de Dermatología.
Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca)*

Antonio Tejera
*(Instituto Dermatológico Globalderm.
Palma del Río. Córdoba)*

Antonio Torrello
*(Servicio de Dermatología.
Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid)*

Luis Torres Sopena
*(Servicio de Dermatología.
Hospital San Jorge. Huesca)*

M^o Teresa Truchuelo
*(Servicio de Dermatología.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid)*

Francisco Vanaclocha
*(Instituto de Dermatología y
Laserterapia.
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid)*

Sergio Vaño
*(Servicio de Dermatología
Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid)*

Asunción Vicente
*(Servicio de Dermatología Pediátrica.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona)*

David Vidal
*(Servicio de Dermatología.
Hospital Sant Joan Despi Moisès Broggi. Barcelona)*

Ignacio Yanguas
*(Servicio de Dermatología.
Hospital de Navarra. Pamplona)*

ACTAS

Dermo-Sifiliográficas



INTERNACIONAL

Arenas, Roberto
Service of Dermatology. Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez. Mexico City. (Mexico)

Bravo, Francisco
(Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima (Peru)

Cabo, Horacio
Servicio de Dermatología. Universidad de Buenos Aires (Argentina)

Calonje, Eduardo
Department of Dermatopathology. St John's Institute of Dermatology. London (United Kingdom)

Dominguez-Cherit, Judith
Departamento de Dermatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubiran". Ciudad de Mexico (Mexico)

Fernández-Peñas, Pablo
Department of Dermatology. University of Sydney. Australia

Fich, Felix
Department of Dermatology. Pontificia Universidad Católica de Chile (Chile)

Kragballe, Knud
Department of Dermatology. Aarhus Amtssygehus. Aarhus University Hospital. Aarhus (Denmark)

Kumar, Rajiv
Division of Molecular Genetic Epidemiology German Center. Research Center Heidelberg (Germany)

Laga, Álvaro
Department of Pathology. Brigham and Women's Hospital Boston (USA)

Larralde, Margarita
Departamento de Dermatología. Hospital Aleman. Buenos Aires (Argentina)

León, Gladys
Department of Dermatology. Hospital General de Mexico. Mexico City (Mexico)

Ocampo, Jorge
Department of Internal Medicine. Hospital Universitario Dr. Jose Eleuterio Gonzalez. Monterrey (Mexico)

Piquero-Martín, Jaime
Service of Dermatology. Hospital Vargas. Caracas (Venezuela)

Prieto, Víctor G.
Department of Pathology. University of Texas - MD Anderson Cancer Center. Houston (USA)

Ramos e-Silva, Marcia
Sector of Dermatology and Post-Graduation Course in Dermatology. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro (Brazil)

Rondón Lugo, Antonio
Servicio de Dermatología. Clínica Santa Sofía. Caracas (Venezuela)

Urbina, Francisco
Universidad de Chile. Santiago (Chile)

Virós, Amaya
University of Manchester. Manchester. (United Kingdom)

Wortsman, Ximena
Departamento de Dermatología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile (Chile)

JUNTA DIRECTIVA DE LA ACADEMIA ESPAÑOLA DE DERMATOLOGÍA Y VENEREOLÓGIA

Presidentes de Honor

Marcelo Arce
Francisco Camacho
José Luis Díaz-Pérez
Luis Iglesias
José M^a Mascaró
José Carlos Moreno Giménez
Julián Sánchez Conejo-Mir

Presidente

Pedro Jaén

Vicepresidentes

Yolanda Gilaberte Calzada
Beatriz Lombart Cussac

Secretario General

Luis Ríos

Tesorero

Manuel Asín

Bibliotecaria

Luis Conde

Museo Olavide

Luis Conde

Responsables Página WEB

Leandro Martínez Pilar
J. Carlos Armario Hita
Silvestre Martínez

Vocales

Manuel Asín
Constanza Bahillo
José Bernabeu
Leandro Martínez
Ana Martín-Santiago
Eugenia Pastushenko
Alicia Pérez Bustillo
Carlos de la Torre
Agustín Viera
Pedro Valerón

Representantes de los Académicos Aspirantes

Andrea Estébanez Corrales
Víctor Cabezas Calderón

Presidentes de las Secciones Territoriales

Andaluz (Leandro Martínez Pilar)
Astur-Cántabro/Castellano-Leonesa (Susana Armesto Alonso)
Balear (Vicenc Rocamora Duran)
Canario (Leopoldo Borrego Hernando)
Catalana (Ramón Pujol Vallverdú)
Centro (Pablo de la Cueva Dobao)
Gallega (Jesús del Pozo Losada)
Murciana (Eugenia Cutillas Marco)
Valenciana (Enrique Gimeno Carpio)
Vasco-Navarra-Riojano-Aragonesa (Jesús Gardeazbal García)



Edición y publicación:
Elsevier España, S.L.U.

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1^o. 08029 Barcelona. Tel.: 932 000 711.
Paseo de la Castellana, 163, 28046 Madrid. Tel.: 914 021 212.

ELSEVIER

© 2022 Academia Española de Dermatología y Venereología

© 2022 Elsevier España, S.L.U.

Reservados todos los derechos mundiales. No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso escrito de los titulares del copyright. ELSEVIER ESPAÑA, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Actas DERMO-SIFILIOGRÁFICAS con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Ni Elsevier ni la Academia Española de Dermatología y Venereología tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Periodicidad: 10 números al año + suplementos

Atención al cliente:
Elsevier España, S.L.U.
Josep Tarradellas, 20-30, 1^o
08029 Barcelona.
Teléfono: 93 241 59 60
Correo electrónico: suscripciones@elsevier.com

Correspondencia científica:
Elsevier España, S.L.U.
Paseo de la Castellana, 163
28046 Madrid.
Tel.: 914 021 212 - fax. 914 250 424

ACTAS DERMO-SIFILIOGRÁFICAS, fundada en 1909, por el prof. D. Juan de Azúa, se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina

Miembros de:
Council of Biology Editors (CBE)

Asociación de Prensa Profesional (APP)
Sección: Ciencias de Salud
Incluida en: Medline, IME, Embase/Excerpta Medica, Embase, Toxline, Cab Abstracts, Cab Health, Cancerlit Nlm, Serline: Biomed, Bibliomed, Pascal, Scopus, ScienceDirect, IBECS

Protección de datos: Elsevier España, S.L.U. declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales (LOPDGDD).

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1^o
08029 Barcelona.

Papel ecológico libre de cloro

Esta publicación se imprime en papel no ácido
This publication is printed in acid-free paper

Impreso en España

Publicación autorizada como soporte válido
Ref. SVR núm. 111-R-CM.

Depósito legal: B-17377-2013
ISSN: 0001-7310



ACTAS Dermo-Sifiliográficas



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ISSN: 0001-7310

Publicación Oficial de la Academia Española de Dermatología y Venereología

Sumario

El libro blanco del cáncer de piel de la AEDV

Editorial

Descripción de la incidencia de carcinomas basocelulares, carcinomas espinocelulares, melanoma y Merkel

Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis
Actas dermosifilogr. 2016;107(4):318-328

¿Cuánta carga asistencial supone la enfermedad tumoral cutánea en la actividad ambulatoria en la dermatología española? Resultados del muestreo aleatorio nacional diaderm
Actas dermosifilogr. 112 (2021) 632-639

Evaluación de indicadores de estructura en la atención al paciente con cáncer de piel en los servicios de dermatología
Actas dermosifilogr. 2018 Nov;109(9):807-812

Adaptación de diferentes guías de práctica clínica

Carcinoma de células de Merkel: diagnóstico y tratamiento en atención especializada dermatológica.
Guía de práctica clínica de la Academia Española de Dermatología y Venereología
Actas dermosifilogr. 2019;110(6):460-468

Carcinoma basocelular cutáneo: diagnóstico y tratamiento en atención especializada dermatológica.
Guía de Práctica Clínica de la AEDV
Actas dermosifilogr. 2020;111(4):291-299

Guía de práctica clínica de melanoma de la academia española de dermatología y venereología
Actas dermosifilogr. 112 (2021) 142-152

Elaboración de recomendaciones de experto en otros tipos de tumores más raros, infrecuentes y heterogéneos

Precáncer cutáneo
Actas dermosifilogr. 2017 Jan – Feb;108(1):31-41

Tratamiento de las neoplasias anexiales cutáneas malignas
Actas dermosifilogr. 2018 Jan – Feb;109(1):6-23

Sarcomas cutáneos: directrices para el diagnóstico y tratamiento. Dermatofibrosarcoma protuberans
Actas dermosifilogr. 2018 Dec;109(10):868-877

Sarcoma de Kaposi y angiosarcoma cutáneo: directrices para el diagnóstico y tratamiento
Actas dermosifilogr. 2018 Dec;109(10):878-887

Leiomioma y sarcoma pleomórfico dérmico: directrices para el diagnóstico y tratamiento
Actas dermosifilogr. 2019 Jan – Feb;110(1):4-11

Linfomas cutáneos. Parte I: micosis fungoide, síndrome de Sézary y proliferaciones linfoides cutáneas CD30 positivas
Actas dermosifilogr. 2021;112(1):14-23

Linfomas cutáneos. Parte II: otros linfomas cutáneos
Actas dermosifilogr. 2021;112(1):24-31



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



EDITORIAL

El libro blanco del cáncer de piel de la AEDV



The White Book of Skin Cancer of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV)

Las razones principales de la existencia de una sociedad científica son facilitar y estimular la formación y la investigación a los académicos. La organización de congresos, reuniones monográficas, cursos, revistas, etc. son necesarios para la formación continuada. La unidad de investigación desde la cual se proponen, facilitan y estimulan estudios multicéntricos y registros que se consideren de interés general, hace que se pueda desarrollar investigación con un nivel de potencia de publicación que supera con creces al que cada uno de nosotros podemos desarrollar aisladamente en nuestros centros de trabajo.

Hace 3 años, en la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) decidimos que era necesario dar otro paso. Las sociedades científicas más importantes de nuestro entorno (EE.UU., Reino Unido, Alemania, Suiza.....) han diseñado guías clínicas o de consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer cutáneo. Se basan en revisiones de la evidencia científica existente, pero teniendo en cuenta las características y peculiaridades especiales de cada zona o país. Esta es la razón por la cual existen múltiples guías para una misma enfermedad. Con la idea de crear unas guías clínicas y opiniones de experto en los cánceres de piel más frecuentes, teniendo en consideración nuestras peculiaridades, nace el libro blanco del cáncer de piel de la AEDV.

El proyecto se divide en apartados independientes que están siendo preparados por cualificados grupos de expertos de nuestro país, para una vez finalizados se irán publicando en la revista ACTAS y una vez finalizados todos ellos, hacer un compendio que será el libro blanco del cáncer de piel de la AEDV. Los apartados son:

1. Incidencia del cáncer de piel en España.
2. Criterios de calidad asistencial existentes en los distintos hospitales españoles, para el diagnóstico y tratamiento del cáncer cutáneo.

3. Guías clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de:
 - Melanoma.
 - Carcinoma espinocelular.
 - Carcinoma basocelular.
 - Carcinoma de Merkel.
4. Crear guías de opiniones de expertos en:
 - Linfomas.
 - Sarcomas.
 - Tumores anexiales.
 - Precáncer cutáneo.

Se trata de un documento estratégico de la AEDV que recoge la principal evidencia científica existente hasta el momento para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los principales cánceres de piel y tiene 2 finalidades principales, por un lado ayudar al dermatólogo en su práctica clínica diaria (para conocer cuáles son las mejores herramientas en el diagnóstico, actualizar los posibles tratamientos y evaluar las pautas de seguimiento), y por otro lado es de gran valor para negociar con la administración, bien sea a nivel local (hospitales) como ámbitos de administración de comunidades autónomas o nacionales. En este sentido, cabe recordar que en nuestro país existen restricciones en determinados hospitales o CC.AA. para poder manejar determinados fármacos para el cáncer de piel por parte del dermatólogo. Asimismo, existen presiones, con dudosos intereses, por parte de otras sociedades tratando de acaparar todo el tratamiento del cáncer y evitar que seamos los dermatólogos los que tengamos la posibilidad de hacerlo.

Para iniciar el proyecto, la unidad de investigación de la AEDV dirigida por el Dr. Ignacio García Doval y el Dr. Miguel Ángel Descalzo desarrollaron una metodología muy estricta tratando de homogeneizar el resultado.

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.11.002>

0001-7310/© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

En cada bloque participan un coordinador principal y colaboradores expertos por enfermedad. La unidad de investigación de la academia ofrece apoyo logístico y metodológico para toda la ejecución del proyecto. En el apartado de incidencia se realizó una revisión sistemática de artículos y metaanálisis posterior. En el apartado de calidad asistencial se realizó una revisión bibliográfica de Guías de Práctica Clínica (GPC), extrayendo indicadores que fueron sometidos a consenso mediante el método Delphi modificado, posteriormente se realizó una encuesta *on-line* anónima a todos los jefes de servicios de dermatología. En la elaboración de los documentos de experto se realizaron recomendaciones prácticas realizadas por un experto y

sus colaboradores. En la elaboración de las GPC para el manejo de pacientes con cáncer de piel se realizó una adaptación de las guías existentes mediante la metodología ADAPTE.

Esperemos que el importante y altruista esfuerzo realizado por todos los coordinadores y por los miembros de los equipos de trabajo, fructifique en una herramienta que sea de utilidad para todos los dermatólogos españoles.

L. Ríos Buceta
*Secretario de la Academia Española
de Dermatología y Venereología*
Correo electrónico: luisriosbuceta@gmail.com



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis



A. Tejera-Vaquerizo^{a,*}, M.A. Descalzo-Gallego^b, M.M. Otero-Rivas^c,
C. Posada-García^d, L. Rodríguez-Pazos^d, I. Pastushenko^e,
R. Marcos-Gragera^f e I. García-Doval^{b,d}

^a Servicio de Dermatología, Instituto Dermatológico GlobalDerm, Palma del Río, Córdoba, España

^b Unidad de Investigación, Fundación AEDV, Madrid, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

^d Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

^e Interdisciplinary Research Institute, Université Libre de Bruxelles, Bruselas, Bélgica

^f Institut Català d'Oncologia, Pla Director d'Oncologia, Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona (UERCG), Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGi), Universitat de Girona, Girona, España

Recibido el 10 de noviembre de 2015; aceptado el 22 de diciembre de 2015
Disponibile en Internet el 4 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE

Carcinoma de células basales;
Carcinoma de células escamosas;
Carcinoma de células de Merkel;
Epidemiología;
Mortalidad;
Incidencia;
Revisión;
Metaanálisis

Resumen

Introducción y objetivos: El objetivo de la revisión sistemática es describir la incidencia y mortalidad en España del carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, melanoma y carcinoma de células de Merkel.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda en Medline, Embase y revisión de artículos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) y la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC). Se evaluó la calidad metodológica de los estudios. La heterogeneidad estadística se midió usando el estadístico I^2 . Para el metaanálisis de los datos se empleó un modelo de efectos aleatorios debido a la heterogeneidad de los resultados.

Resultados: Se incluyeron un total de 32 trabajos en la revisión sistemática. La tasa de incidencia del carcinoma basocelular global cruda fue 113,05 (IC 95%: 89,03-137,08)/100.000 personas-año para los estudios que emplean la metodología de los registros de cáncer (contando un solo tumor por persona y diagnóstico histológico). La tasa de incidencia mediante criterios clínicos e histológicos, y contando tumores en lugar de personas, fue de 253,23 (IC 95%: 273,01-269,45)/100.000 personas-año. La incidencia de carcinoma espinocelular fue de 38,16 (IC 95%: 31,72-39,97)/100.000 personas-año, de 8,76 (IC 95%: 7,50-10,02)/100.000 personas-año para el melanoma y 0,28 (IC 95%: 0,15-0,40)/100.000 personas-año para el carcinoma de células de Merkel.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antonio tejera@aedv.es (A. Tejera-Vaquerizo).

Conclusiones: La tasa de incidencia del carcinoma basocelular y espinocelular en España está probablemente infraestimada al utilizar el método habitual de los registros. La tasa de incidencia del melanoma cutáneo es baja en comparación con otros países europeos, al igual que la tasa de incidencia del carcinoma de células de Merkel.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Basal cell carcinoma;
Squamous cell carcinoma;
Merkel cell carcinoma;
Epidemiology;
Mortality;
Incidence;
Review;
Meta-analysis

Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis

Abstract

Introduction and objectives: The aim of this systematic review was to describe the incidence and mortality of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, melanoma, and Merkel cell carcinoma in Spain.

Material and methods: We performed a search of the MEDLINE and Embase databases and reviewed articles from the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN) and the International Agency for Research on Cancer (IARC). The methodological quality of the studies was evaluated and statistical heterogeneity was measured using the I² index. A random-effects model was used to perform the meta-analysis because of the heterogeneity of the data.

Results: Thirty-two papers were included in the systematic review. The crude incidence rate for basal cell carcinoma was 113.05 (95% CI, 89.03-137.08) cases per 100 000 person-years for the studies based on the registration methodology normally used by registries (in which only 1 tumor with histological confirmation is counted per person). However, the same incidence rate calculated on the basis of clinical and histologic criteria and counting tumors rather than individual patients was 253.23 (95% CI, 273.01-269.45) cases per 100 000 person-years. The incidence was 38.16 (95% CI, 31.72-39.97) cases per 100 000 person-years for squamous cell carcinoma, 8.76 (95% CI, 7.50-10.02) cases per 100 000 person-years for melanoma, and 0.28 (95% CI, 0.15-0.40) cases per 100 000 person-years for Merkel cell carcinoma.

Conclusions: The registration methodology normally used by cancer registries probably underestimates the incidence rates of basal cell and squamous cell carcinoma in Spain. The incidence rates of cutaneous melanoma and Merkel cell carcinoma are lower in Spain than in other European countries.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

Debido a las diferencias epidemiológicas y pronósticas, el cáncer de piel se divide en melanoma cutáneo y cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) que engloba fundamentalmente al carcinoma basocelular (CBC) y al carcinoma espinocelular (CEC).

La incidencia del melanoma cutáneo sigue en aumento en Europa con notables diferencias geográficas en cuanto a su mortalidad^{1,2}. Con respecto al CCNM, su alta incidencia en relación con el resto de tumores y las dificultades en su cuantificación³ hace que no sean habitualmente incluidos en los diferentes registros de cáncer.

Tanto el melanoma cutáneo como el CCNM representan una carga económica importante para el Sistema Nacional de Salud. Por ello, es fundamental conocer la carga de enfermedad que representa el cáncer cutáneo en España.

El objetivo principal de la presente revisión sistemática es describir la incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España, incluyendo el melanoma cutáneo, el carcinoma basocelular, el carcinoma espinocelular y el carcinoma de células de Merkel.

Material y método

Criterios de inclusión de artículos

Tipos de estudios

Se revisaron todos los estudios epidemiológicos que describían la incidencia del cáncer cutáneo en España. Para la incidencia de melanoma se revisaron los artículos que incluían otras formas de cáncer, sobre todo los procedentes de los registros de cáncer poblacionales españoles⁴. Para el resto de tumores cutáneos, y considerando las dificultades metodológicas de describir la epidemiología del CCNM, solo se revisaron las publicaciones que tenían como objetivo principal describir la incidencia de alguna forma de CCNM.

Las publicaciones finalmente incluidas debían describir la tasa de incidencia con su correspondiente intervalo de confianza (o permitir su cálculo) en alguna población de España. Se excluyeron los estudios que hacían referencia a poblaciones de riesgo para tumores cutáneos (síndromes, inmunodeprimidos, otras poblaciones especiales, etc.), los datos de tumores *in situ* y los datos de modelizaciones. En los diferentes estudios con referencia a una misma

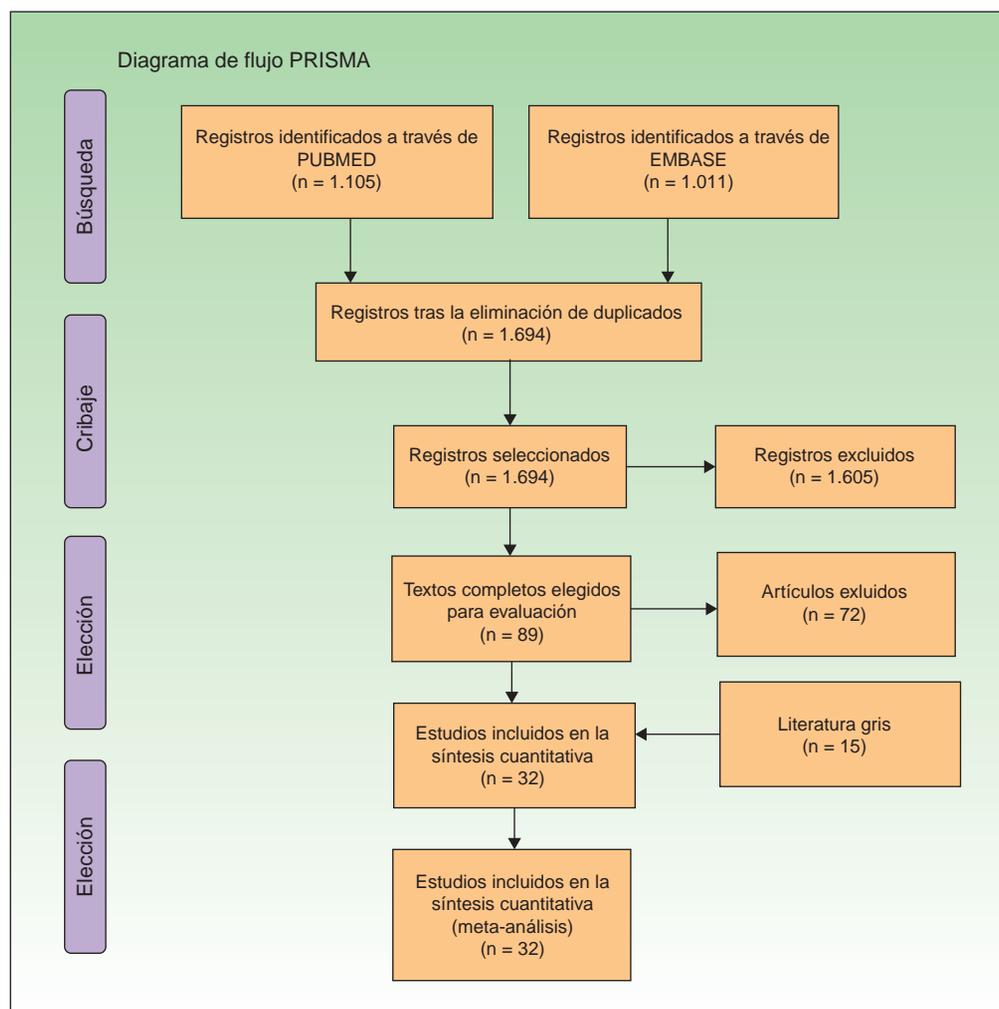


Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA.

población y tipo de cáncer utilizamos únicamente los datos más recientes.

Estrategia de búsqueda

Se adjunta como material suplementario (anexo 1).

No se hizo ninguna limitación de idioma ni temporal para la búsqueda.

Búsqueda electrónica

Se hizo en Medline (vía PubMed) y en Embase (vía Ovid) (1980-2015), con fecha de búsqueda de 28 de abril de 2015.

Otras fuentes de datos

Se buscaron datos publicados por los registros de cáncer poblacionales españoles y por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC)-Organización Mundial de la Salud y sobre estudios no publicados. También se revisaron las fuentes primarias de aquellos artículos que hacían análisis secundarios de los datos y se preguntó a expertos.

Recogida de datos y análisis

Los artículos se dividieron en 4 grupos. Fueron cribados por el resumen por 8 revisores (2 revisores por grupo). En caso

de discrepancias, fueron revisados por un tercer revisor. Se excluyeron también las publicaciones duplicadas. Los elegidos se revisaron a texto completo usando la herramienta Covidence (<https://www.covidence.org/>).

El diagrama de flujo PRISMA (fig. 1) muestra los resultados de la búsqueda, cribado, elección e inclusión.

Extracción de datos

La extracción final de los datos se realizó entre 2 revisores (IGD y MAD) con formación en epidemiología. Cuando una publicación incluía varios tipos de cáncer se hizo una hoja de recogida para cada tipo de cáncer. Si los datos venían reflejados de forma conjunta se incluyeron como CCNM.

Medición de la calidad metodológica

La calidad metodológica de los estudios se evaluó mediante ítems adaptados de Lomas et al.³. Cada ítem suma un punto hasta un máximo de 10 (tabla 1).

Síntesis de los datos, heterogeneidad y análisis de subgrupos

Posteriormente se realizó metaanálisis de los datos, empleando un modelo de efectos aleatorios. Se obtuvo para

Tabla 1 Criterios de evaluación de la calidad de los estudios

<p>Criterios de validez interna</p> <p><i>Recogida de datos</i></p> <p>1. ¿Se hizo un muestreo de la población (vs recogida a través de registro)?</p> <p><i>Descripción de los métodos</i></p> <p>2. ¿Se describe el método con el que se han contado los tumores (tumores vs pacientes)?</p> <p>3. ¿Se describe si los datos proceden de tumores primarios?</p> <p>4. ¿Existe verificación histológica en todos?</p> <p><i>Descripción de las tasas</i></p> <p>5. ¿Se describen de forma separada las tasas de los diferentes tumores?</p> <p>6. ¿Se describen las tasas estratificadas por sexo?</p> <p>7. ¿Se describen las tasas estratificadas por edad?</p> <p>8. ¿Se han estandarizado las tasas por edad?</p> <p>9. ¿Se describen los intervalos de confianza o pueden calcularse (mediante error estándar o número de tumores y población)?</p> <p>Criterios de validez externa</p> <p>10. ¿Se ha realizado estandarización directa empleando una población habitual (europea, mundial o EE. UU.)?</p>
--

Cada criterio suma un punto hasta un máximo de 10 puntos.

cada tipo de tumor una estimación de la tasa de incidencia, tasa de incidencia estandarizada (de forma directa y con un mismo estándar) y la tasa de mortalidad (solo para melanoma y CCNM). Se hicieron análisis separando las tasas descritas mediante criterios clínicos, histológicos o ambos. También se repitió el metaanálisis con los datos más recientes de los últimos 11 años. El análisis se hizo empleando Stata (StataCorp. 2015. *Stata Statistical Software: Release 14*).

Resultados

En función de la estrategia de búsqueda se identificaron 1.694 trabajos, de los cuales 89 fueron elegidos basados en los resúmenes. Tras la revisión del texto completo se seleccionaron 17 a los cuales se les añadió 15 provenientes de la búsqueda fuera de PubMed o Embase en lo que se denomina «literatura gris». En total se incluyeron en la revisión 32 estudios (fig. 1).

Los estudios seleccionados se resumen en la tabla 2 y se recogieron datos de diferentes provincias, regiones o de todo el país entre los años 1989-2015.

La calidad metodológica de los distintos estudios varió en un rango de 2 a 9 puntos. Como alta calidad se puntuaron 24 estudios (75%) (tabla 3). Ningún estudio alcanzó la máxima puntuación. La mayoría de los estudios (84,8%) realizó verificación histológica.

Carcinoma basocelular

La tasa de incidencia global para el CBC en el metaanálisis fue de 113,05 (IC 95%: 89,03-137,08)/100.000 personas-año para los estudios que emplean la metodología de los registros de cáncer (contando un solo tumor por persona

y diagnóstico histológico) (fig. 2). Solo un estudio describe la tasa de incidencia mediante criterios clínicos e histológicos y contando tumores en lugar de personas, describiendo una tasa de incidencia de 253,23 (IC 95%: 273,01-269,45)/100.000 personas-año⁶. Las tasas de incidencia para estos estudios, estandarizada para la población mundial, se muestran en la figura 1 del anexo 1.

Carcinoma espinocelular

La tasa de incidencia global para el CEC fue de 38,16 (IC 95%: 29,82-46,49)/100.000 personas-año en el metaanálisis (figs. 2 y 3). La tasa de incidencia estandarizada para la población mundial se describe en la figura 2 del anexo 1.

La tasa de mortalidad para el CCNM se describe en 2 estudios; uno en Navarra⁵ con una tasa de mortalidad de 0,90 (IC 95%: 0,54-1,25)/100.000 personas-año y otro para el conjunto de España con una tasa de mortalidad de 1,10 (IC 95%: 1,00-1,20)/100.000 personas-año (fig. 3 del anexo 1). Solo el estudio navarro describe la tasa de mortalidad estandarizada para la población mundial (fig. 4 del anexo 1).

Melanoma

El melanoma es el cáncer cutáneo del que más estudios se dispone (n=24). Tras el metaanálisis se obtuvo una tasa de incidencia global cruda de 8,82 (IC 95%: 7,59-10,04)/100.000 personas-año (fig. 4). Para los estudios con comprobación histológica de los casos de melanoma, la mayor tasa de incidencia fue en un estudio realizado en Marbella (Málaga) entre los años 2002-2011, con una tasa de 17,53 (IC 95%: 15,64-19,41)/100.000 personas-caso⁹. La más baja fue la recogida en Zaragoza¹⁹ en el año 1986, con 3,63 (IC 95%: 2,33-4,92)/100.000 personas-año. Solo existe un estudio con comprobación histológica y clínica que describe la tasa de incidencia en Guipúzcoa¹⁰ entre los años 1998-2002 (10,15 [IC 95%: 9,08-11,23] /100.000 personas-año). Cabanes et al.²³, en función de datos histológicos y clínicos, determinaron para 2006 una tasa de incidencia cruda para España de 1,90 (IC 95%: 1,77-2,03), pero en un estudio con un mayor riesgo de sesgo. Los datos estandarizados para la población mundial se pueden observar en la figura 5 del anexo 1.

La tasa de mortalidad por melanoma global cruda fue de 2,17 (IC 95%: 1,78-2,55) por 100.000 personas-año para los estudios basados en diagnósticos histológicos en Navarra⁵, Girona⁸ y Tarragona en general¹² (fig. 6 del anexo 1). Cayuela et al.⁷, basándose en los datos de los certificados de defunción, determinaron una tasa de mortalidad cruda para España en 2001 de 1,82 (IC 95%: 1,69-1,95) por 100.000 personas-año. Las tasas de mortalidad de melanoma estandarizadas por la población mundial se pueden observar en la figura 7 del anexo 1.

Carcinoma de células de Merkel

Solo existe un estudio que haya recogido la tasa de incidencia para el carcinoma de células de Merkel localizado en Girona²¹, con una tasa de incidencia cruda de 0,28 (IC 95%: 0,15-0,4)/100.000 personas-año y estandarizada con la

Tabla 2 Resumen de los artículos seleccionados en la revisión sistemática

Autores	Revista	Título	Año	Área geográfica
Ardanaz et al. ⁵	An Sist Sanit Navar	[Incidence and mortality due to cancer in Navarre, 1998-2002. Trends in the last 30 years]	2007	Navarra ^a
Bielsa et al. ⁶	Br J Dermatol	Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area	2009	Barcelona
Cayuela et al. ⁷	Br J Dermatol	Has mortality from malignant melanoma stopped rising in Spain? Analysis of trends between 1975 and 2001	2005	España
Cleries et al. ⁸	Clin Trans Oncol	Time trends of cancer incidence and mortality in Catalonia during 1993-2007	2014	Girona, Tarragona ^a
Fernandez-Canedo et al. ⁹	Piel	Epidemiología del melanoma en una población multicultural mediterránea	2014	Málaga
Larranaga et al. ¹⁰	Gacet Sanit	Incidencia del cáncer en Guipúzcoa (1998-2002 y tendencias desde 1986	2008	Guipúzcoa
Marcos-Gragera et al. ¹¹	MedClin	Incidencia del cáncer en Cataluña, 1998-2002	2008	Tarragona, Girona ^a
Marcos-Gragera et al. ¹²	J Eur Acad Dermatol Venereol	Rising trends in incidence of cutaneous malignant melanoma and their future projections in Catalonia, Spain: Increasing impact or future epidemic?	2010	Tarragona, Girona ^a
Montero Perez et al. ¹³	Aten Primaria	[Importance of skin cancer (non-melanoma): A study of 89 cases]	1989	Córdoba
Ocana-Riola et al. ¹⁴	Eur J Epidemiol	Population-based study of cutaneous malignant melanoma in the Granada province (Spain), 1985-1992	2001	Granada ^a
Puig et al. ¹⁵	Acta Dermato-Venereologica	Melanoma incidence increases in the elderly of Catalonia but not in the younger population: Effect of prevention or consequence of immigration?	2015	Cataluña
Revenga Arranz, et al. ¹⁶	J Eur Acad Dermatol Venereol	Descriptive epidemiology of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma in Soria (north-eastern Spain) 1998-2000: A hospital-based survey	2004	Soria
Rubio Ruiz et al. ¹⁷	Med Clin (Barc)	Estudio epidemiológico y clínico del melanoma maligno cutáneo en el área sanitaria de León	1991	León
Verdecchia et al. ¹⁸	Ann Oncol	A comparative analysis of cancer prevalence in cancer registry areas of France, Italy and Spain	2002	País Vasco, Mallorca, Navarra, Tarragona ^a Zaragoza
Vergara Ugarriza ¹⁹	Neoplasia	Incidencia de cáncer en la población de Zaragoza	1995	Zaragoza
Vilar-Coromina et al. ²⁰	Med Clin (Barc)	Cáncer cutáneo distinto de melanoma: tendencia de la incidencia poblacional en Girona, 1994-2007	2011	Girona ^a
Vilar-Coromina et al. ²¹	Med Clin (Barc)	Carcinoma de células de Merkel cutáneo: incidencia y supervivencia poblacional, 1995-2005	2009	Girona ^a
Forman D et al. ²²	http://ci5.iarc.fr	Cancer incidence in five continents, Vol. X (electronic version)	2013	Albacete ^a
Forman D et al. ²²	http://ci5.iarc.fr	Cancer incidence in five continents, Vol. X (electronic version)	2013	Asturias ^a
Forman D et al. ²²	http://ci5.iarc.fr	Cancer incidence in five continents, Vol. X (electronic version)	2013	País Vasco ^a
Forman D et al. ²²	http://ci5.iarc.fr	Cancer incidence in five continents, Vol. X (electronic version)	2013	Islas Canarias ^a
Forman D et al. ²²	http://ci5.iarc.fr	Cancer incidence in five continents, Vol. X (electronic version)	2013	Ciudad Real ^a
Forman D et al. ²²	http://ci5.iarc.fr	Cancer incidence in five continents, Vol. X (electronic version)	2013	Cuenca ^a

Tabla 2 (continuación)

Autores	Revista	Título	Año	Área geográfica
Forman D et al. ²²	http://ci5.iarc.fr	Cancer incidence in five continents, Vol. X (electronic version)	2013	Girona ^a
Forman D et al. ²²	http://ci5.iarc.fr	Cancer incidence in five continents, Vol. X (electronic version)	2013	Granada ^a
Forman D et al. ²²	http://ci5.iarc.fr	Cancer incidence in five continents, Vol. X (electronic version)	2013	La Rioja ^a
Forman D et al. ²²	http://ci5.iarc.fr	Cancer incidence in five continents, Vol. X (electronic version)	2013	Mallorca ^a
Forman D et al. ²²	http://ci5.iarc.fr	Cancer incidence in five continents, Vol. X (electronic version)	2013	Murcia ^a
Forman D et al. ²²	http://ci5.iarc.fr	Cancer incidence in five continents, Vol. X (electronic version)	2013	Navarra ^a
Forman D et al. ²²	http://ci5.iarc.fr	Cancer incidence in five continents, Vol. X (electronic version)	2013	Tarragona ^a
Cabanes et al. ²³	Instituto de Salud Carlos III	La situación del cáncer en España, 1975-2006	2009	España ^a
Pujol et al. ²⁴	Informe	Proyecto Incaces	2007	Málaga, La Coruña, Barcelona, Madrid

^a Datos procedentes de registros de cáncer de base poblacional.

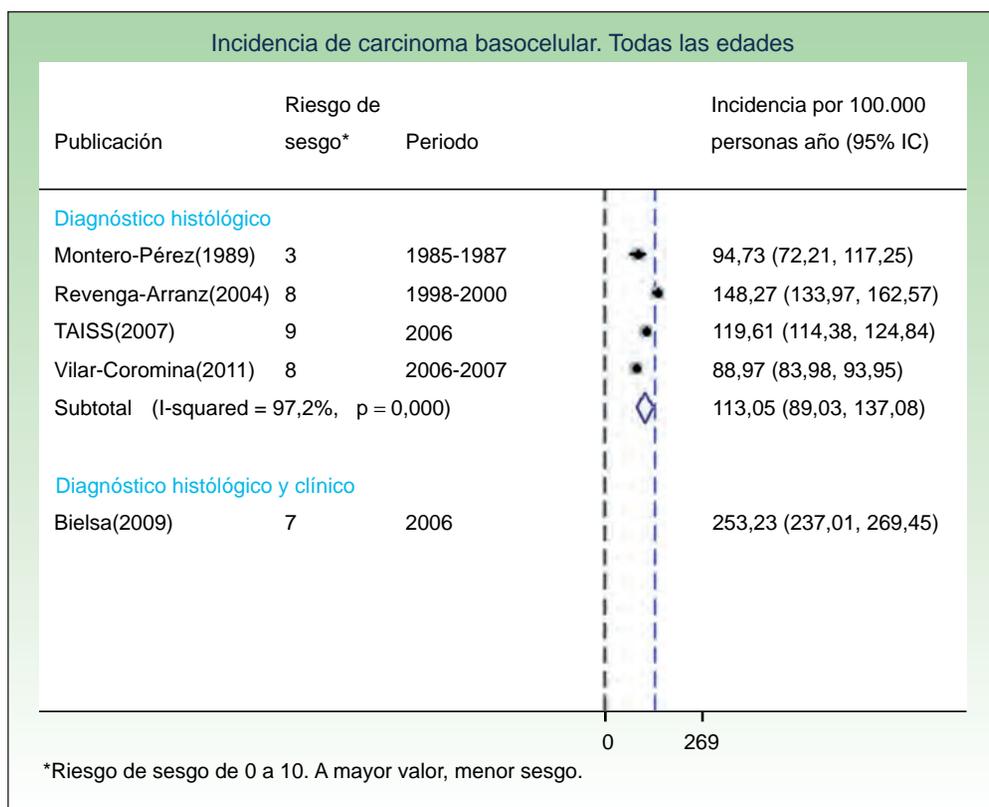


Figura 2 Incidencia de carcinoma basocelular. Todas las edades.

*Riesgo de sesgo de 0 a 10. A mayor valor, menor sesgo.

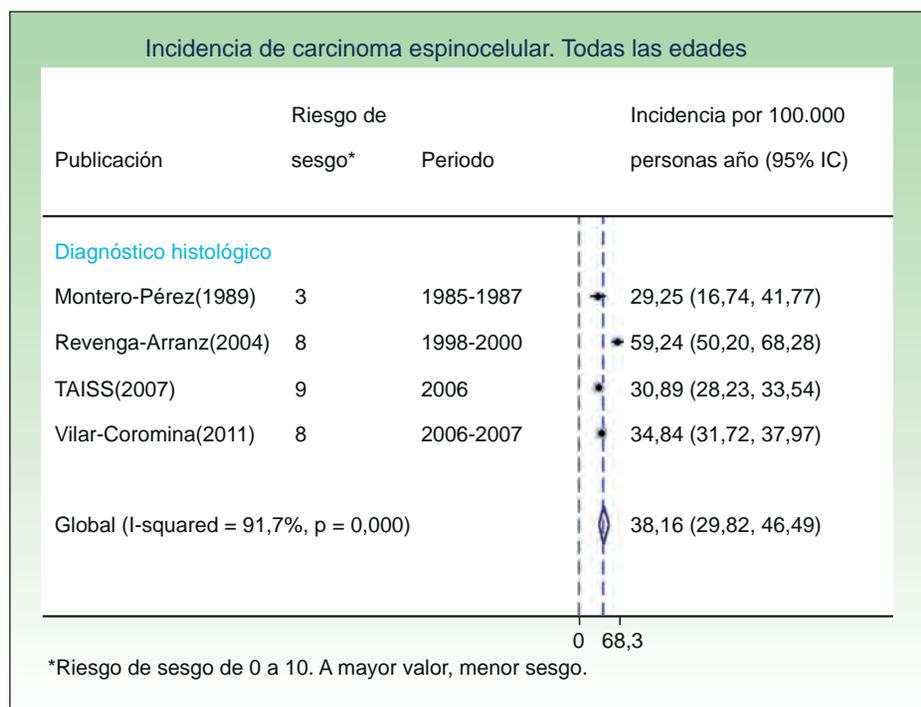


Figura 3 Incidencia de carcinoma espinocelular. Todas las edades.
*Riesgo de sesgo de 0 a 10. A mayor valor, menor sesgo.

población mundial de 0,12 (IC 95%: 0,04-0,2) por 100.000 personas-año. No existe ningún estudio que haya analizado la tasa de mortalidad para este tumor.

Resultados usando los estudios más recientes

La tasa de incidencia global para el CBC en el metaanálisis fue de 118,22 (IC 95%: 90,25-146,2) para los estudios publicados en los últimos 11 años, que aportan datos más actuales (desde 1998-2000 en adelante). Para CEC la tasa de incidencia global fue de 42,33 (IC 95%: 30,67-49,78) y para melanoma la tasa de incidencia global fue de 9,72 (IC 95%: 8,91-10,52), en ambos casos, usando esos mismos artículos más recientes.

Discusión

La presente revisión sistemática engloba 32 estudios sobre la incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España. Se trata de la revisión más amplia realizada sobre este tema hasta la fecha.

El objetivo principal de esta revisión es conocer la carga de enfermedad que produce el cáncer cutáneo para poder planificar adecuadamente los recursos disponibles, en el contexto del *Libro blanco del cáncer cutáneo* de la Fundación de la Academia Española de Dermatología y Venerología (FAEDV). Nos centraremos en la discusión de los datos de incidencia cruda, ya que la incidencia estandarizada por edad tiene como objetivo principal permitir la comparación entre grupos con distinta estructura etaria, resultando menos adecuada para la planificación.

Los datos sobre CBC son distintos en función del método empleado. La tasa bruta global del metaanálisis en España fue de 113,05/100.000 personas-años cuando se mide en función de los tumores confirmados histológicamente, y solo el primero de cada paciente, como hacen habitualmente los registros de cáncer. Sin embargo, cuando el objetivo principal es valorar la demanda de atención por CBC es preferible añadir aquellos tumores que se tratan sin confirmación histológica y los tumores sucesivos en un mismo paciente. El único estudio que empleó esta metodología se llevó a cabo en la comarca del Barcelonès Nord⁶, estimándose una incidencia cruda de 253,23 casos por 100.000 personas-año, más del doble que la estimada por los estudios previos, y que probablemente representa más fielmente la demanda de atención real.

La tasa de incidencia estandarizada a la población mundial del metaanálisis fue de 55,87 por 100.000 personas-año, similar a países como Escocia, Reino Unido o Alemania y muy por debajo de Finlandia³.

Con respecto al CEC, la tasa de incidencia cruda fue de 38,16 (IC 95%: 29,82-46,49) por 100.000 personas-año. Este resultado también se ha obtenido con el método habitual de los registros, por lo que es muy probable que infraestime la demanda de atención.

La tasa de incidencia estandarizada para la población mundial tras el metaanálisis de los estudios disponibles fue de 13,38 por 100.000 personas-año. Datos que, comparativamente, se encuentran en el rango bajo de incidencia junto con países como Alemania o Eslovaquia, y por debajo de países como Suecia, Suiza o Gales³.

La tasa de mortalidad de CCNM es baja, y en mayor medida causada por CEC, especialmente por un subgrupo denominado de alto riesgo²⁵.

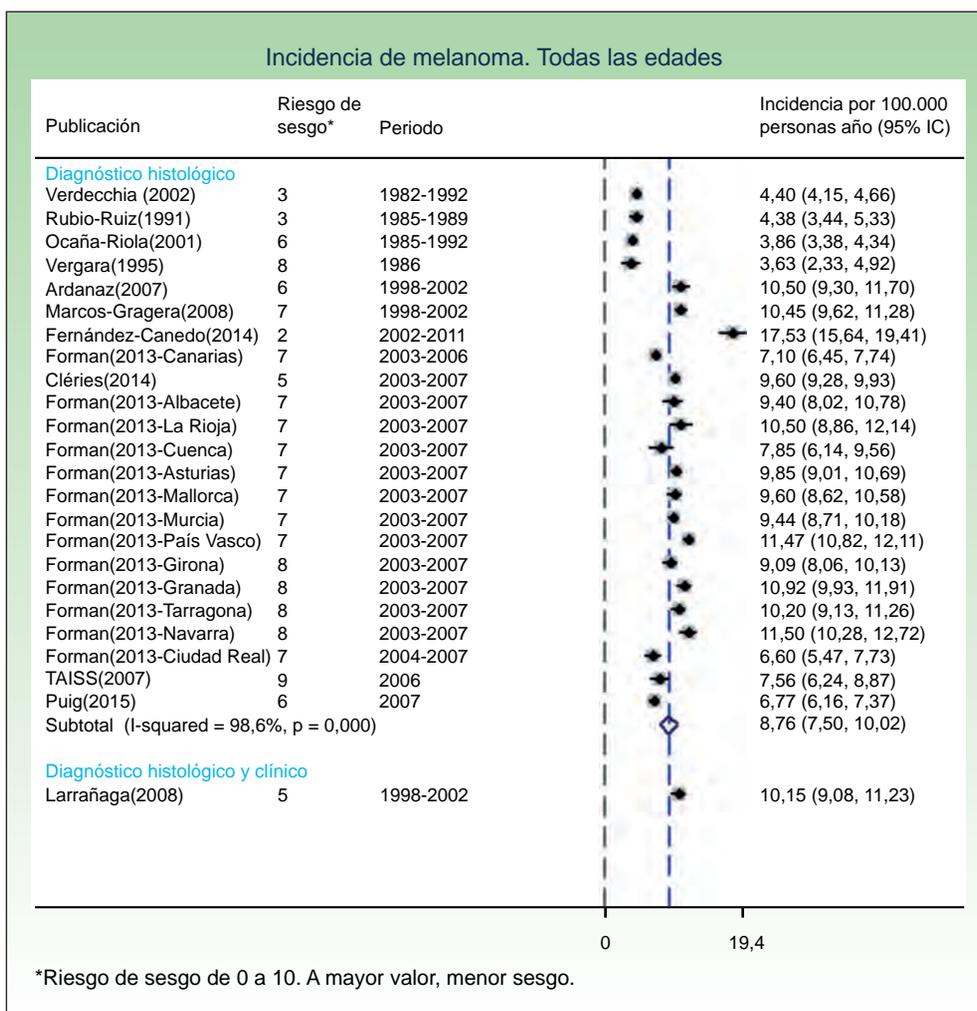


Figura 4 Incidencia de melanoma. Todas las edades.
*Riesgo de sesgo de 0 a 10. A mayor valor, menor sesgo.

En el caso del melanoma, la tasa de incidencia cruda tras el metaanálisis fue de 8,82 por 100.000 personas-año. Se observa diferencia entre los realizados hace varias décadas, 3-4 por 100.000 personas-año^{14,17-19}, con los realizados a partir de los años 90 con tasas por encima de 7 por 100.000 personas-año^{8-10,12,15,22,24,26} y que refleja el posible aumento de la incidencia de melanoma²⁷, además de que el riesgo de sesgo es mayor en los estudios más antiguos. Destaca el estudio de Fernández-Canedo et al.⁹. con una elevada tasa de incidencia de 17,56 por 100.000 personas-año recogido en Marbella (Málaga), atribuible a la alta población en esta área de pacientes originarios del centro y norte de Europa.

La tasa de incidencia estandarizada es baja en comparación con otros países europeos, y refleja la conocida diferencia en Europa tanto en el eje Norte/Sur como Este/Oeste, que oscila entre los 6 casos por 100.000 personas-año para el Este europeo, los 10 casos para el Sur de Europa y hasta los 19 casos por 100.000 personas-año en el Norte de Europa²⁸. Más baja aún si se compara con las tasas por encima de 20 casos por 100.000 personas-año en EE. UU.²⁹, o los más de 60 que se registran en Nueva Zelanda y Australia³⁰.

La tasa de mortalidad cruda tras el metaanálisis fue de 2,17 por 100.000 personas-año calculado de los 3 únicos estudios disponibles^{5,8,12}. Aunque relativamente baja, es posible que esta tasa siga aumentando en los próximos años, sobre todo en la población de mayor edad^{7,12}, a diferencia de otros países europeos nórdicos, donde se ha registrado una estabilización o incluso un descenso en la mortalidad. Entre las causas estaría que la población española está más envejecida y que los melanomas en edad avanzada suelen ser más gruesos, con un fenotipo más agresivo³¹.

Por último, con respecto al carcinoma de células de Merkel, solo el estudio de Vilar-Coromina et al.²¹. recoge la tasa de incidencia de este tumor, que fue de 0,28 por 100.000 personas-año en su medición proveniente del Registro de cáncer de Girona. Es un dato similar a los obtenidos en estudios parecidos en Dinamarca³² o Finlandia³³, pero inferior a estudios australianos, con una tasa de incidencia ajustada a la población de EE. UU. de 0,8 por 100.000 personas-año (oeste del país) y 1,6 por 100.000 personas-año (noreste del país, Queensland), datos 10 veces superior a los estu-dioseuropeos³⁴. Esta diferencia epidemiológica se sustenta

probablemente en la diferencia fenotípica y la exposición a las radiaciones ultravioletas³⁵.

La presente revisión sistemática ofrece una buena representación de la incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España en los últimos años. Sin embargo, presenta una serie de limitaciones. La limitación principal de estudio es que la mayor parte de los datos se han obtenido empleando la metodología habitual de los registros, que es adecuada para el estudio de factores etiológicos, pero infraestima la demanda de atención, especialmente en tumores como el CBC, que con frecuencia son múltiples y que en algunos casos se tratan sin confirmación histológica (aproximadamente la infraestimación es del 50%, según nuestros resultados). Otras limitaciones del estudio son que los estudios incluidos no engloban a toda la población de España, a todos los tumores cutáneos (faltan los datos referentes a tumores neurales, hematolinfoides, anexiales y de los tejidos blandos) y que son datos obtenidos en diferentes momentos temporales. Finalmente, con respecto a los tumores *in situ*, no todos los artículos de los registros de cáncer ponen de forma explícita que se excluyan los tumores *in situ*, pero se ha dado por supuesto.

En conclusión, los datos nos muestran que CBC y CEC son tumores muy frecuentes en España. Al menos el CBC genera una demanda de atención más elevada de lo que podría deducirse de los datos procedentes de los registros. La tasa de incidencia del melanoma cutáneo es baja en comparación con otros países europeos. Por último, la tasa de incidencia del carcinoma de células de Merkel es baja, similar a los países de nuestro entorno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por la Fundación AEDV y forma parte del *Libro blanco del cáncer cutáneo en España* de la AEDV.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) ha colaborado en la realización de este artículo.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: doi:10.1016/j.ad.2015.12.008.

Bibliografía

1. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: Results of EUROCARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15:23–34.
2. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JW, Nijsten T, Pukkala E, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:1170–8.
3. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166:1069–80.
4. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós J, Alemán A, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Red española de registros de cáncer (REDECAN), 2014 [consultado 6 Nov 2015]. Disponible en: <http://redecan.org/es/page.cfm?id=196&title=estimaciones-de-la-incidencia-y-la-supervivencia-del-cancer-en-espana-y-su-situacion-en-europa>
5. Ardanaz E, Moreno-Iribas C, Perez de Rada ME, Ezponda C, Floristan Y, Navaridas N, et al. [Incidence and mortality due to cancer in Navarre, 1998-2002. Trends in the last 30 years]. *Anal Sist Sanit Navar.* 2007;30:245–70.
6. Bielsa I, Soria X, Esteve M, Ferrandiz C. Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area. *Br J Dermatol.* 2009;161:1341–6.
7. Cayuela A, Rodríguez-Dominguez S, Lapetra-Peralta J, Conejo-Mir JS. Has mortality from malignant melanoma stopped rising in Spain? Analysis of trends between 1975 and 2001. *Br J Dermatol.* 2005;152:997–1000.
8. Cleries R, Esteban L, Borrás J, Marcos-Gragera R, Freitas A, Carulla M, et al. Time trends of cancer incidence and mortality in Catalonia during 1993-2007. *Clin Transl Oncol.* 2014;16:18–28.
9. Fernández-Canedo I, Rivas-Ruiz F, Funez-Liebana R, Blázquez-Sánchez N, de Troya-Martín M. Epidemiología del melanoma en una población multicultural mediterránea. *Piel.* 2014;29:401–5.
10. Larranaga N, Sarasqueta C, Michelena MJ. Incidencia del cáncer en Guipúzcoa (1998-2002) y tendencias desde 1986. *Gac Sanit.* 2008;22:188–96.
11. Marcos-Gragera R, Cardo X, Galceran J, Ribes J, Izquierdo A, Borrás J. Incidencia del cáncer en Cataluña, 1998-2002. *Med Clin.* 2008;131:4–10.
12. Marcos-Gragera R, Vilar-Coromina N, Galceran J, Cleries R, Ribes J, Gispert R, et al. Rising trends in incidence of cutaneous malignant melanoma and their future projections in Catalonia, Spain: Increasing impact or future epidemic? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1083–8.
13. Montero Pérez FJ, Muñoz Alamo M, Calvo-Rubio Burgos M, Fernández Roldán JC. [Importance of skin cancer (non-melanoma): a study of 89 cases]. *Aten Primaria.* 1989;6:660–4.
14. Ocana-Riola R, Martínez-García C, Serrano S, Buendía-Eisman A, Ruiz-Baena C, Canela-Soler J. Population-based study of cutaneous malignant melanoma in the Granada province (Spain), 1985-1992. *Eur J Epidemiol.* 2001;17:169–74.
15. Puig S, Marcoval J, Paradelo C, Azon A, Bartralt R, Bel S, et al. Melanoma incidence increases in the elderly of Catalonia but not in the younger population: effect of prevention

- or consequence of immigration? *Acta Derm Venereol.* 2015;95:422-6.
16. Revenga Arranz F, Paricio Rubio JF, Vazquez Salvado MM, del Villar Sordo V. Descriptive epidemiology of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma in Soria (north-eastern Spain) 1998-2000: A hospital-based survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:137-41.
 17. Rubio Ruiz J, Gimenez García R, Naveiro Rilo J, Salcedo Joven V, Diez Estrada M, Mayoral Gomez A. Estudio epidemiológico y clínico del melanoma maligno cutáneo en el área sanitaria de León. *Med Clin (Barc).* 1991;97:693-6.
 18. Verdecchia A, Micheli A, Colonna M, Moreno V, Izarzugaza MI, Paci E. A comparative analysis of cancer prevalence in cancer registry areas of France, Italy and Spain. *Ann Oncol.* 2002;13:1128-39.
 19. Vergara Ugarriza A. Incidencia de cáncer en la población de Zaragoza. *Neoplasia.* 1995;12:122-30.
 20. Vilar-Coromina N, Miro-Queralt J, Cano-Bautista A, Vilardell-Gil L, Torres Babie P, Marcos-Gragera R. Cáncer cutáneo distinto de melanoma: tendencia de la incidencia poblacional en Girona, 1994-2007. *Med Clin (Barc).* 2011;137:145-51.
 21. Vilar-Coromina N, Perez Bueno F, Alsina Maqueda M, Vilardell Gil L, Izquierdo Font A, Marcos-Gragera R. Carcinoma de células de Merkel cutáneo: incidencia y supervivencia poblacional, 1995-2005. *Med Clin (Barc).* 2009;132:701-3.
 22. Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe-Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et al. Cancer incidence in five continents, Vol. X (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer [consultado 23 Oct 2015]. Disponible en: <http://ci5.iarc.fr>.
 23. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.
 24. Pujol R, Toll A, Casajoana A, Fonseca E, García A, Ríos L, et al. Proyecto Incaces. Incidencia de cáncer cutáneo en España. Madrid: Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud; 2007.
 25. Martorell-Calatayud A, Nagore E, Botella-Estrada R, Scherer D, Requena C, Serra-Guillén C, et al. Defining fast-growing melanomas: reappraisal of epidemiological, clinical, and histological features. *Melanoma Res.* 2011;21:131-8.
 26. Ardanaz Aicua E, Moreno Iribas C, Perez de Rada Aristegui ME, Ezponda Iraola C, Agorreta Fernandez A, Floristan Floristan Y, et al. Incidencia y mortalidad por cáncer en Navarra, 1993-1997. Tendencias en los últimos 25 años. *Anales Sis San Navarra.* 2001;24:339-62.
 27. Saenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Epidemiología del melanoma en España. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:411-8.
 28. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol.* 2014;170:11-9.
 29. Jemal A, Saraiya M, Patel P, Cherala SS, Barnholtz-Sloan J, Kim J, et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:517-20.
 30. MacLennan R, Green AC, McLeod GR, Martin NG. Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland, Australia. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84:1427-32.
 31. Tejera-Vaquerizo A, Barrera-Vigo MV, López-Navarro N, Herrera-Ceballos E. Growth rate as a prognostic factor in localized invasive cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:147-54.
 32. Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, Boyd HA, Moore PS, Wohlfahrt J, et al. Merkel cell carcinoma: Incidence, mortality, and risk of other cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:793-801.
 33. Kukko H, Böhling T, Koljonen V, Tukiainen E, Haglund C, Pokhrel A, et al. Merkel cell carcinoma—a population-based epidemiological study in Finland with a clinical series of 181 cases. *Eur J Cancer.* 2012;48:737-42.
 34. Youlden DR, Soyer HP, Youl PH, Fritschi L, Baade PD. Incidence and survival for Merkel cell carcinoma in Queensland, Australia, 1993-2010. *JAMA Dermatol.* 2014;150:864-72.
 35. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:832-41.



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

¿Cuánta carga asistencial supone la enfermedad tumoral cutánea en la actividad ambulatoria en la Dermatología española? Resultados del muestreo aleatorio nacional DIADERM



A. Martin-Gorgojo^{a,b,*}, M.Á. Descalzo-Gallego^b, S. Arias-Santiago^c, A. Molina-Leyva^c, Y. Gilaberte^d, P. Fernández-Crehuet^e, H. Husein-ElAhmed^f, A. Viera-Ramírez^g, P. Fernández-Peñas^h, R. Tabernerⁱ, A. Buendía-Eisman^j e I. García-Doval^b

^a Sección de Especialidades Médicas, Servicio de ITS/Dermatología, Ayuntamiento de Madrid, Madrid, España

^b Unidad de Investigación, Fundación Piel Sana, Academia Española de Dermatología y Venereología, Madrid, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, Zaragoza, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^f Servicio de Dermatología, Hospital General de Baza, Baza, Granada, España

^g Servicio de Dermatología, Hospital Santa Catalina, Las Palmas de Gran Canaria, Canarias, España

^h Department of Dermatology, Westmead Hospital, The University of Sydney, Westmead, New South Wales, Australia

ⁱ Departamento de Dermatología, Hospital de Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Baleares, España

^j Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España

Recibido el 27 de enero de 2021; aceptado el 10 de febrero de 2021

Disponible en Internet el 20 de febrero de 2021

PALABRAS CLAVE

Clasificación Internacional de Enfermedades 10.^a revisión; Consulta externa hospitalaria; Actividad ambulatoria; Dermatología;

Resumen

Introducción y objetivo: La patología tumoral conforma una parte esencial de la actividad dermatológica. El presente estudio pretende analizar la carga de los tumores cutáneos en la actividad dermatológica pública y privada del sistema de salud español.

Material y método: Estudio observacional de corte transversal de 2 periodos de tiempo describiendo los diagnósticos realizados en consultas externas dermatológicas, obtenidos a través de la encuesta anónima DIADERM, realizada a una muestra aleatoria y representativa de dermatólogos. A partir de la codificación de diagnósticos CIE-10, se seleccionó toda la patología tumoral (165 diagnósticos codificados en los 2 periodos), que se clasificó en 24 grupos, posteriormente subclasificada en patología benigna y maligna, melanocítica y no melanocítica.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alejandromartingorgojo@aedv.es (A. Martin-Gorgojo).

Prevalencia;
Neoplasias cutáneas

KEYWORDS

International Classification of Diseases 10th Revision; Hospital outpatient clinics; Ambulatory care; Dermatology; Prevalence; Skin neoplasms

Resultados: El 46,2% de los diagnósticos fueron de patología tumoral. El 18,5% de los diagnósticos globales se debió a tumores malignos (incluyendo entre estos diagnósticos los tumores queratinocíticos *in situ*). De los primeros 10 diagnósticos de patología tumoral en frecuencia, 4 eran malignos: tumores queratinocíticos *in situ*, carcinoma basocelular, melanoma y carcinoma espinocelular. Se encontraron algunas diferencias significativas entre tumores benignos y malignos atendiendo al ámbito de su asistencia (público/privado), así como a factores geográficos.

Conclusión: El cáncer cutáneo tiene un peso importante en la asistencia dermatológica en España. Se pueden observar algunas diferencias en función del ámbito de atención público/privado y de otros factores.

© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

What Proportion of the Caseload at Dermatology Outpatient Clinics in Spain Do Skin Tumors Account for? Results from the DIADERM National Random Sampling Project

Abstract

Introduction and objective: A significant part of a dermatologist's activity involves the diagnosis and management of tumors. The aim of this study was to analyze the caseload at public and private dermatology outpatient clinics in Spain to determine the proportion of tumor diagnoses.

Material and method: Observational cross-sectional study of diagnoses made in dermatology outpatient clinics during 2 data-collection periods in the DIADERM study, an anonymous survey of a random, representative sample of dermatologists across Spain. Diagnoses made during the 2 periods were coded according to the CIE-10. There were 165 tumor-related codes, classified into 24 groups. For the purpose of this study, these groups were then reduced to benign melanocytic lesions, malignant melanocytic lesions, benign nonmelanocytic lesions, and malignant nonmelanocytic lesions.

Results: Tumors accounted for 46.2% of all diagnoses; 18.5% of the tumors were malignant (a category that included *in situ* forms of keratinocyte cancers). Four of the 10 most common diagnoses were of malignant tumors: *in situ* keratinocyte cancers, basal cell carcinoma, melanoma, and squamous cell carcinoma. Significant differences were observed between malignant and benign tumors according to type of practice (public vs. private) and geographic region.

Conclusion: Skin cancer accounts for a significant part of the dermatologist's caseload in Spain. Differences can be observed depending on the public/private healthcare setting and other factors.

© 2021 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El estudio DIADERM tuvo por finalidad analizar los diagnósticos realizados en las consultas de dermatología de los miembros de la Academia Española de Dermatología y Venereología en España¹. En él pudo constatarse que los diagnósticos más frecuentes de los dermatólogos pertenecían a las siguientes categorías CIE-10: L57 (alteraciones de la piel: queratosis actínica, etc.), C44 (cáncer de piel no melanoma: carcinoma basocelular, etc.) y D22 (nevus melanocíticos). Esto pone de manifiesto la importancia que tiene la oncología cutánea en el día a día de la especialidad.

La carga de trabajo que implica la enfermedad dermatológica en Atención Primaria es alta² y una importante proporción de estos pacientes son derivados desde este nivel asistencial a las consultas de dermatología. Asimismo, el dermatólogo tiene un papel activo en las plantas de hospitalización^{3,4} y en las urgencias hospitalarias⁵. Se ha evidenciado que los médicos especialistas en dermatología

presentan un mejor rendimiento diagnóstico (la concordancia entre el diagnóstico de presunción de los especialistas en Atención Primaria y los especialistas en dermatología disminuye en los tumores cutáneos⁶) y terapéutico (además de ser los principales implicados en el tratamiento quirúrgico del cáncer cutáneo⁷, son más efectivos y eficientes en este abordaje según estudios de base española⁸, obtienen menor porcentaje de márgenes afectos en cánceres queratinocíticos al comparar con otras especialidades quirúrgicas⁹, así como mejores resultados en el tratamiento de pacientes con melanoma¹⁰) en los procesos tumorales cutáneos.

A partir de la estimación de la prevalencia de los diagnósticos codificados en las consultas de dermatología, se pretende cuantificar la demanda de atención ambulatoria por diagnósticos tumorales por parte de los dermatólogos en España. Asimismo, se analizarán algunas de las diferencias existentes en estos diagnósticos en función del área geográfica, el origen de la consulta y el destino de la misma, según el ámbito fuera público o privado, así como otros factores.

Metodología

Estudio observacional de corte transversal incluyendo datos estimativos de prevalencia de enfermedades cutáneas recogidos en 2 periodos de tiempo (19 a 21 de enero y 18 a 20 de mayo de 2016). Dichos datos se obtuvieron a través de la encuesta anónima DIADERM, realizada a una muestra aleatoria y representativa de dermatólogos de España. La metodología y características de dicha encuesta (incluyendo los datos recogidos y cómo se realizó la codificación de los diagnósticos) se encuentra descrita en detalle en el primer manuscrito del proyecto¹.

Para el análisis específico de la enfermedad tumoral, se revisó el listado completo de diagnósticos codificados, de los cuales se seleccionó un total de 165 patologías. A partir de este listado de diagnósticos seleccionados, se conformaron 24 grupos diagnósticos que en algunos casos incluían más de una categoría diagnóstica del CIE-10. Para llevar a cabo los análisis estadísticos, la clasificación se redujo a 4 (melanocíticos benignos, melanocíticos malignos, no melanocíticos benignos y no melanocíticos malignos) y 2 grupos (benignos y malignos, frente a enfermedad no tumoral). Los tumores queratinocíticos *in situ* (incluyendo las queratosis actínicas, la enfermedad de Bowen y las leucoplasias) se clasificaron como malignos. Los queratocantomas también fueron incluidos como tumores malignos: si bien clásicamente este diagnóstico se catalogaba como benigno, actualmente se consideran una forma de carcinoma espinocelular bien diferenciado¹¹. Los cuernos cutáneos igualmente fueron clasificados como malignos, dado que en una proporción significativa este diagnóstico clínico se asocia con lesiones premalignas o malignas¹².

Se incluyeron las variables previamente recogidas en el estudio, así como el tipo de clima (subtropical, mediterráneo, continental-mediterráneo u oceánico; esta variable fue generada de forma ecológica considerando las áreas geográficas de cada una de las secciones y su clima predominante).

El análisis estadístico se realizó teniendo en cuenta el diseño empleado para recoger la muestra, utilizando el módulo *survey* de Stata¹³. El módulo tiene en cuenta la obtención de errores estándar para datos correlacionados. Además, no hizo falta la corrección del ajuste para poblaciones finitas, considerando el número real de dermatólogos por cada sección de la Academia Española de Dermatología y Venereología, al estar próxima a la unidad.

El estudio fue clasificado como No-EPA «estudio no-postautorización» por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la provincia de Granada (8 de octubre de 2014).

Resultados

El 46,2% de los diagnósticos fue de enfermedad tumoral. El 18,5% del global de la enfermedad vista en consulta fue maligna. En la tabla 1 quedan reflejados los diagnósticos poblacionales por grupos en orden de frecuencia. De los 10 grupos diagnósticos más frecuentes, los tumores queratinocíticos *in situ* ocupaban la segunda posición, el carcinoma basocelular la cuarta, los tumores melanocíticos malignos la octava y el carcinoma espinocelular la novena.

La tabla 2 muestra las diferencias entre las distintas variables, considerando 4 grupos de patología tumoral. Con significación estadística, destacaba que los tumores malignos tenían: mayor tendencia a ser el motivo de consulta primario, visitas de revisión, atendidas en mayor proporción en el sistema público, y menor probabilidad de ser un diagnóstico definitivo.

En cuanto al análisis ecológico del tipo de clima en función del área geográfica, pudo constatar una mayor proporción de: tumores melanocíticos benignos en zonas de clima predominante continental-mediterráneo, tumores melanocíticos malignos en zonas de clima predominante oceánico y subtropical y tumores no melanocíticos benignos en zonas de clima predominante subtropical y mediterráneo.

La tabla 3 contiene el análisis de algunas variables comparando la patología no tumoral con los tumores benignos y malignos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos atendiendo al origen y el destino de las consultas. En el ámbito privado: en cuanto al origen, era proporcionalmente más frecuente que las consultas de patología tumoral maligna proviniesen de otro dermatólogo. En lo que respecta al destino, era más común que la patología tumoral benigna fuese dada de alta, mientras que la maligna era habitualmente derivada a atención dermatológica adicional. En el ámbito público: también era más frecuente que las consultas de tumores malignos proviniesen de otro dermatólogo. Las de patología tumoral benigna provenían en más de la mitad de los casos del médico de atención primaria (MAP). Era algo más común en el ámbito público, con respecto al privado, que la patología tumoral benigna fuese dada de alta (y menos habitual que recibiese atención dermatológica adicional). La maligna era, al igual que en el sistema privado, normalmente derivada a atención dermatológica adicional. En el ámbito público, frente al privado, fue más frecuente contar con el seguimiento al alta del MAP en todas las enfermedades, incluyendo la tumoral maligna.

Discusión

En el presente estudio se ha podido constatar que casi la mitad (46,2%) de los diagnósticos realizados en consulta ambulatoria dermatológica en España son de patología tumoral. En global, el 18,5% de la carga asistencial de los médicos especialistas en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología en España se debe a patología tumoral maligna (incluyendo entre estos diagnósticos los tumores queratinocíticos *in situ*). Si se excluyesen los tumores queratinocíticos *in situ*, este porcentaje sería del 10,1%. Los pacientes con tumores malignos tienden a ser con más frecuencia atendidos en el ámbito público, como motivo de consulta primario, y generan más visitas de revisión. También se han podido observar algunas diferencias en cuanto al origen y el destino de las consultas por estos motivos atendiendo al ámbito público o privado de atención sanitaria, lo que *a priori* puede estar condicionado por factores organizativos.

La metodología de clasificación de los pacientes se ha llevado a cabo de forma similar a otros estudios realizados en Europa, en la medida en que se han considerado procesos tumorales benignos y malignos^{14,15}. Se ha realizado tratando de ser más inclusivo que otros manuscritos que solo consideraban los carcinomas basocelulares¹⁶, espinocelulares

Tabla 1 Estimación de la frecuencia de diagnósticos realizados en toda España por los dermatólogos en consulta ambulatoria

Diagnóstico agrupado	Frecuencia estimada en 5 días (una semana laboral)	Porcentaje sobre grupo de enfermedad tumoral	Porcentaje sobre global de diagnósticos
Tumores melanocíticos benignos	16.677	20,4	9,4
Tumores queratinocíticos <i>in situ</i>	14.858	18,2	8,4
Queratosis seborreicas y relacionadas	12.687	15,5	7,2
Carcinoma basocelular	10.934	13,4	6,2
Tumores fibrosos benignos	5.653	6,9	3,2
Tumores anaxiales benignos	4.597	5,6	2,6
Lesiones benignas potencialmente fotoinducidas	4.546	5,6	2,6
Tumores melanocíticos malignos	2.865	3,5	1,6
Carcinoma espinocelular	2.662	3,3	1,5
Tumores vasculares benignos	2.302	2,8	1,3
Otras lesiones benignas	1.246	1,5	0,7
Síndromes (y lesiones benignas relacionadas con ellos) relacionados con cáncer	740	0,9	0,4
Cuerno cutáneo y queratoacantoma	636	0,8	0,4
Linfomas	366	0,4	0,2
Hamartomas y relacionados	302	0,4	0,2
Tumor maligno SAI	208	0,3	0,1
Metástasis y relacionadas	191	0,2	0,1
Lesiones tumorales no clasificadas	96	0,1	0,1
Tumores vasculares malignos	77	0,1	0,0
Melanocitosis	64	0,1	0,0
Carcinoma basoescomoso	32	0,0	0,0
Carcinoma de Merkel	32	0,0	0,0
Tumores anaxiales malignos	31	0,0	0,0
Fibroepitelioma de Pinkus	16	0,0	0,0
Subtotal patología tumoral	81.820	100	46,2
Subtotal patología no tumoral	95.152		53,8
Total	176.972		100

Tabla 2 Características de los diagnósticos tumorales en España

Características	Melanocíticos benignos (n = 16.741; 21%) n (% sobre columna)	Melanocíticos malignos (n = 2.865; 3%) n (% sobre columna)	No-melanocíticos benignos (n = 32.074; 39%) n (% sobre columna)	No-melanocíticos malignos (n = 29.835; 37%) n (% sobre columna)	Total (N = 81.515) n (% sobre columna)	p
<i>Motivo de consulta</i>						0,000
Primario (el diagnóstico es el motivo de consulta)	13.418 (83)	2.596 (92)	23.504 (75)	24.020 (83)	63.539 (80)	
Secundario	2.788 (17)	238 (8)	7.664 (25)	4.879 (17)	15.568 (20)	
<i>Confirmación diagnóstica</i>						0,007
Probable	1.224 (7)	328 (11)	3.032 (10)	4.048 (14)	8.631 (11)	
Definitivo	15.150 (93)	2.522 (89)	28.556 (90)	25.297 (86)	71.524 (89)	
<i>Revisiones</i>						0,000
Diagnóstico en consulta de revisión	8.070 (48)	2.513 (88)	12.827 (40)	19.968 (67)	43.376 (53)	
Paciente nuevo	8.671 (52)	353 (12)	19.248 (60)	9.868 (33)	38.139 (47)	
<i>Sistema</i>						0,000
Privado	5.538 (35)	285 (10)	13.138 (42)	5.092 (18)	24.053 (31)	
Público	10.339 (65)	2.566 (90)	17.915 (58)	23.852 (82)	54.671 (69)	
<i>Fase encuesta</i>						0,150
Enero (estación fría)	8.709 (52)	1.677 (59)	18.226 (57)	17.202 (58)	45.813 (56)	
Mayo (estación cálida)	8.032 (48)	1.188 (41)	13.848 (43)	12.634 (42)	35.703 (44)	
<i>Tipo de clima^a</i>						0,005
Subtropical	1.011 (6)	347 (12)	2.153 (7)	1.763 (6)	5.273 (6)	
Clima mediterráneo	7.193 (43)	1.160 (40)	16.501 (51)	14.568 (49)	39.422 (48)	
Continental-mediterráneo	7.053 (42)	771 (27)	10.306 (32)	10.259 (34)	28.389 (35)	
Oceánico	1.484 (9)	588 (21)	3.115 (10)	3.246 (11)	8.432 (10)	
<i>Sección territorial</i>						NA
ACCL	1.523 (9)	76 (3)	2.756 (9)	1.599 (5)	5.954 (7)	
Andaluza	2.033 (12)	320 (11)	5.219 (16)	4.290 (14)	11.863 (15)	
Balear	338 (2)	33 (1)	532 (2)	693 (2)	1.595 (2)	
Canaria	1.011 (6)	347 (12)	2.153 (7)	1.763 (6)	5.273 (6)	
Catalana	1.853 (11)	472 (16)	4.665 (15)	3.676 (12)	10.666 (13)	
Centro	2.816 (17)	354 (12)	3.991 (12)	5.021 (17)	12.182 (15)	
Gallega	1.484 (9)	588 (21)	3.115 (10)	3.246 (11)	8.432 (10)	
Murciana	156 (1)	57 (2)	213 (1)	425 (1)	850 (1)	
VNAR	2.714 (16)	342 (12)	3.559 (11)	3.640 (12)	10.253 (13)	
Valenciana	2.812 (17)	280 (10)	5.873 (18)	5.484 (18)	14.448 (18)	

Las frecuencias corresponden al número estimado de lesiones vistas en consulta ambulatoria dermatológica en 5 días laborales en toda España.

^a Clima predominante subtropical: sección canaria; clima predominante oceánico: sección gallega; clima predominante continental: sección ACCL, sección centro, sección VNAR; clima predominante mediterráneo: resto de secciones.

Tabla 3 Descripción de las características administrativas (modalidad de atención, origen y destino) de la patología tumoral frente a la no tumoral

Características	No tumoral (n = 95.152; 54%) n (% sobre columna)	Tumoral benigna (n = 48.814; 28%) n (% sobre columna)	Tumoral maligna (n = 32.701; 18%) n (% sobre columna)	Total (N = 176.667) n (% sobre columna)	P
<i>Tele Dermatología</i>					
No	93.074 (99)	48.400 (99)	32.237 (99)	173.711 (99)	0,568
Sí	934 (1)	414 (1)	464 (1)	1.813 (1)	
<i>Origen: sistema privado</i>					
Directo	22.197 (75)	14.355 (78)	3.203 (60)	39.755 (75)	0,002
MAP	2.283 (8)	838 (5)	430 (8)	3.550 (7)	
Especialista Dermatólogo	946 (3) 4.068 (14)	350 (2) 2.865 (16)	257 (5) 1.440 (27)	1.553 (3) 8.374 (16)	
<i>Destino: sistema privado</i>					
Alta	6.914 (23)	7.826 (43)	468 (9)	15.208 (29)	0,000
MAP	468 (2)	129 (1)	65 (1)	663 (1)	
Especialista Dermatólogo	411 (1) 21.778 (74)	273 (1) 10.167 (55)	192 (4) 4.638 (86)	875 (2) 36.583 (69)	
<i>Origen: sistema público</i>					
Directo	6.789 (11)	3.514 (13)	1.490 (6)	11.793 (10)	0,000
MAP	24.776 (41)	15.937 (57)	7.907 (30)	48.618 (42)	
Especialista Dermatólogo	4.413 (7) 24.958 (41)	884 (3) 7.647 (27)	994 (4) 15.678 (60)	6.290 (5) 48.283 (42)	
<i>Destino: sistema público</i>					
Alta	14.875 (24)	13.487 (48)	2.636 (10)	30.998 (27)	0,000
MAP	4.936 (8)	1.457 (5)	992 (4)	7.384 (6)	
Especialista Dermatólogo	1.289 (2) 39.383 (65)	478 (2) 12.438 (45)	753 (3) 21.680 (83)	2.519 (2) 73.501 (64)	

Las frecuencias corresponden al número estimado de lesiones vistas en consulta ambulatoria dermatológica en 5 días laborables en toda España.

y basocelulares¹⁷ o el cáncer cutáneo no-melanoma¹³. Dado que clásicamente el queratoacantoma se consideraba benigno y los cuernos cutáneos pueden ser benignos o malignos, también se realizó un análisis de sensibilidad incluyendo ambos diagnósticos dentro de los tumores benignos, y no se observó variación significativa en los resultados encontrados (datos no mostrados).

Aunque se han analizado las diferencias en los diagnósticos en función del área geográfica, no se ha hecho específicamente comparando zonas rurales y urbanas como se hizo en un estudio australiano¹⁸. En cualquier caso, creemos que la forma en que se han analizado los datos proporciona una idea más completa de la carga real de diagnósticos de tumores cutáneos en España que otras aproximaciones, pues no todos los tumores requieren tratamiento quirúrgico⁸ ni son atendidos a través de interconsultas (siendo el porcentaje de actividad superior al 5,7% que se calculó que suponían las interconsultas por neoplasias cutáneas¹⁹).

La carga asistencial existente en dermatología ha ascendido en las últimas décadas, con un claro incremento de los diagnósticos de patología tumoral^{6,13-15}. El impacto económico del cáncer cutáneo en los sistemas sanitarios es creciente y patente, siendo—según un estudio reciente contando con datos de hospitales públicos portugueses—4 veces mayor considerando el global de casos de cáncer cutáneo no-melanoma frente a los de melanoma²⁰. Algunos grupos han propuesto nuevas formas de manejar de forma multidisciplinar e integrada a los pacientes con tumores cutáneos²¹. Resulta claro el papel protagonista del médico especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología en su atención.

El estudio tiene fortalezas, como la metodología empleada (representativa de la demanda de atención en consulta de dermatología) y el tamaño muestral que permite la precisión en los resultados. Se reconocen también algunas limitaciones, como el posible error de medición en la variable ecológica del clima (que se generó atendiendo al predominante y únicamente como generadora de hipótesis).

Conclusión

Casi una quinta parte de la carga asistencial de los médicos especialistas en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología en España se debe a patología tumoral maligna. Existen algunas diferencias en los diagnósticos atendiendo a factores como el ámbito de atención (público frente a privado), el área geográfica y el origen de la consulta y destino al alta, cuyo análisis merecería estudios adicionales para indagar si pueden deberse a condicionantes geográficos, culturales u organizativos, o bien a la variabilidad en la práctica clínica.

Financiación

El estudio DIADERM fue promovido por la Fundación Piel Sana de la Academia Española de Dermatología y Venereología, que recibió ayuda económica de Novartis. La compañía farmacéutica no participó en la recogida de datos, ni en el análisis de estos, ni en la interpretación de los resultados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A, Gilaberte Y, Fernández-Crehuet P, Husein-ElAhmed H, et al. Outpatient dermatological diagnoses in Spain: Results from the national DIADERM random sampling project. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:416–23.
- Julian CG. Dermatology in general practice. *Br J Dermatol*. 1999;141:518–20.
- Ko LN, Kroshinsky D. Dermatology hospitalists: A multicenter survey study characterizing the infrastructure of consultative dermatology in select American hospitals. *Int J Dermatol*. 2018;57:553–8.
- Maza A, Berbis J, Gaudy-Marqueste C, Morand JJ, Berbis P, Grob JJ, et al. Evaluation of dermatology consultations in a prospective multicenter study involving a French teaching hospital. *Ann Dermatol Venereol*. 2009;136:241–8.
- Murr D, Bocquet H, Bachot N, Bagot M, Revuz J, Roujeau JC. Medical activity in a emergency outpatient department dermatology. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130:167–70.
- Holme SA, Scott-Lang VE, Ooi ET, Matthews AG, Darling MI, Needham D, et al. The South-East Scotland dermatology workload study: 30 years' analysis. *Br J Dermatol*. 2012;167:123–30.
- Donaldson MR, Coldiron BM. Dermatologists perform the majority of cutaneous reconstructions in the Medicare population: Numbers and trends from 2004 to 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:803–8.
- Hernández-Martin A, Arias-Palomo D, Barahona E, Hidalgo C, Muñoz C, García-Higuera I. Análisis del tratamiento quirúrgico del cáncer cutáneo no melanoma cuando es realizado por dermatólogos en un hospital público: correlación anatomoclínica, empleo de recursos hospitalarios y tiempo de espera desde el diagnóstico. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:694–701.
- Nolan GS, Kiely AL, Totty JP, Wormald JCR, Wade RG, Arbyn M, et al. Incomplete surgical excision of keratinocyte skin cancers: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.19660>. En prensa. Online ahead of print.
- McKenna DB, Marioni JC, Lee RJ, Prescott RJ, Doherty VR. A comparison of dermatologists', surgeons' and general practitioners' surgical management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2004;151:636–44.
- Majores M, Bierhoff E. [Actinic keratosis, Bowen's disease, keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin] *German. Pathologie*. 2015;36:16–29.
- Fernandes NF, Sinha S, Lambert WC, Schwartz RA. Cutaneous horn: A potentially malignant entity. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2009;18:189–93.
- Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR, Feldman SR, Fleischer AB, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol*. 2010;146:283–7.
- Benton EC, Kerr OA, Fisher A, Fraser SJ, McCormack SK, Tidman MJ. The changing face of dermatological practice: 25 years' experience. *Br J Dermatol*. 2008;159:413–8.
- Esson GA, Hale D, Holme SA. The evolution of dermatology: Dermatological workload in Southeast Scotland 1921-2010. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41:591–4.
- Arits AH, Schlangen MH, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Trends in the incidence of basal cell carcinoma by histopathological subtype. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:565–9.

17. Holme SA, Malinovsky K, Roberts DL. Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988-98. *Br J Dermatol.* 2000;143:1224–9.
18. Tilakaratne D, Warren L, Menz J. A casemix study of patients seen by a dermatology trainee in rural and urban outpatient settings. *Australas J Dermatol.* 2016;57:33–8.
19. Peñate Y, Guillermo N, Melwani P, Martel R, Borrego L. Dermatologists in hospital wards: An 8-year study of dermatology consultations. *Dermatology.* 2009;219:225–31.
20. Duarte AF, Sousa-Pinto B, Freitas A, Delgado L, Costa-Pereira A, Correia O. Skin cancer healthcare impact: A nation-wide assessment of an administrative database. *Cancer Epidemiol.* 2018;56:154–60.
21. Van der Geer S, Reijers HA, van Tuijl HF, de Vries H, Krekels GA. Need for a new skin cancer management strategy. *Arch Dermatol.* 2010;146:332–6.



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Evaluación de indicadores de estructura en la atención al paciente con cáncer de piel en los servicios de dermatología



T. Kueder-Pajares^{a,*}, M.A. Descalzo^b, I. García-Doval^{b,c},
L. Ríos-Buceta^d y D. Moreno-Ramírez^e

^a Servicio de Dermatología, Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

^b Unidad de Investigación, Fundación Piel Sana, Academia Española de Dermatología y Venereología, Madrid, España

^c Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^e Unidad de Gestión Clínica de Dermatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 3 de diciembre de 2017; aceptado el 3 de junio de 2018

Disponible en Internet el 6 de agosto de 2018

PALABRAS CLAVE

Indicadores de calidad en salud;
Evaluación de procesos;
Melanoma;
Cáncer de piel;
Carcinoma basocelular;
Carcinoma espinocelular;
Dermatología

Resumen

Introducción y objetivos: Recientemente se han consensado unos indicadores de calidad de la atención del cáncer de piel no melanoma y melanoma promovidos por la Fundación Piel Sana AEDV. El objetivo de este estudio es conocer la adherencia a estos criterios de calidad asistencial.

Material y métodos: En noviembre de 2016 se realizó una encuesta anónima que constaba de 32 preguntas, dirigida a los responsables de los servicios de dermatología y venereología españoles incluidos en la base de datos de la AEDV. Las preguntas de la encuesta hacían referencia a los diferentes indicadores consensados previamente.

Resultados: Fueron respondidas 104 de las 150 encuestas enviadas (69,3% de porcentaje de respuesta). El menor porcentaje conseguido de respuesta a una pregunta fue del 56% (n=84). Más del 85% de los encuestados contestaron a 29 (91%) o más preguntas. Los indicadores con mayor implantación fueron la disponibilidad de TAC o RMN para el estudio de carcinoma espinocelular (98%), seguidos de la existencia de un modelo estandarizado para la realización del informe anatomopatológico de melanoma (90%). Los indicadores con menor implantación se relacionaron con el acceso a electroquimioterapia (25%) y el acceso a otras terapias invasivas para el melanoma locorregionalmente avanzado (20%).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tkueder@hotmail.com (T. Kueder-Pajares).

KEYWORDS

Health quality indicators;
 Process evaluation;
 Melanoma;
 Skin cancer;
 Basal cell carcinoma;
 Squamous cell carcinoma;
 Dermatology

Conclusiones: Se ha encontrado variabilidad en la adherencia de estos criterios en los diferentes centros. Con los datos obtenidos se pueden identificar posibilidades de mejora en los centros. Futuras investigaciones deberían centrarse en la medición de indicadores de proceso y resultado.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Evaluation of Structure Indicators for Assessing Skin Cancer Quality of Care in Dermatology Departments

Abstract

Introduction and objectives: A series of quality indicators for melanoma and nonmelanoma skin cancer were recently approved within a project promoted by the Healthy Skin Foundation of the Spanish AEDV. The aim of this study was to evaluate adherence to these indicators.

Material and methods: In November 2016, an anonymous questionnaire consisting of 32 items was sent to the heads of Spanish dermatology and venereology departments listed in the AEDV's database. The questions referred to the above-mentioned quality of care indicators.

Results: The questionnaire was completed by 104 of the 150 people contacted (response rate, 69.3%). The lowest response rate for any given question was 56% (84 respondents). Over 85% of respondents answered 29 questions or more (91%). The most widely used indicators were those related to the use of computed tomography or magnetic resonance imaging for squamous cell carcinoma (98%), followed by the availability of a standardized melanoma pathology report (90%). The least widely used indicators were related to availability of electrochemotherapy (25%) and other invasive therapies for locoregionally advanced melanoma (20%).

Conclusions: Adherence to quality of cancer care criteria at the different hospitals evaluated varied. Our findings could be useful for identifying areas for improvement at different hospitals. Future studies should focus on measuring both process and outcome indicators.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Recientemente se han consensado unos indicadores de calidad de la atención del cáncer de piel no melanoma (carcinoma basocelular [CBC], carcinoma espinocelular y carcinoma de células de Merkel) y melanoma, en un proyecto de la Fundación Piel Sana-AEDV, con la ayuda de expertos en cáncer cutáneo.

Los indicadores de calidad son elementos bien definidos y cuantificables del proceso de atención sanitaria¹ que deben incluir todos los ámbitos del cuidado de una enfermedad². El uso de indicadores adecuados se refleja en una mayor calidad de la atención al paciente, además de unificar la práctica clínica^{1,2}. Los indicadores de estructura analizan la presencia de estructuras físicas, espacios, equipamientos, personal y funciones que forman parte de la actividad asistencial; son, por lo tanto, los más sencillos de medir. Su unidad de análisis es el centro. Los indicadores de proceso miden partes específicas del proceso asistencial; los datos para su cuantificación son obtenidos de documentación clínica, como, por ejemplo, el porcentaje de melanomas que tienen reflejado el margen quirúrgico en la historia clínica. Los indicadores de resultado son los que miden de forma más directa la calidad en salud; no solo se precisa de documentación clínica, sino que también se necesita un seguimiento a largo plazo, por ejemplo, realizar un seguimiento de los pacientes sometidos a linfadenectomía para calcular el porcentaje de linfedema³. Los indicadores de

proceso y resultado tienen como unidad de análisis el paciente.

Existe una estrecha asociación de los indicadores con las guías de práctica clínica. Como ejemplo, en Alemania, junto con la *Guía S3 de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del melanoma*, se identificaron 12 indicadores que actualmente forman parte de los requisitos a evaluar y cumplir para los centros dermatooncológicos certificados por la sociedad del cáncer alemana⁴. Estos indicadores permiten de forma anónima comparar sus resultados con los de otros centros, constituyendo una ayuda a la mejora de los servicios y a la atención del melanoma. Unos indicadores adecuados y basados en la evidencia consiguen disminuir la variabilidad entre centros y mejorar la calidad de la atención en una determinada enfermedad⁵⁻⁸.

Para el desarrollo de indicadores de calidad se tuvieron en cuenta guías multidisciplinares de práctica clínica, revisadas previamente por expertos en cáncer de piel. De esas guías se obtuvo una primera propuesta de indicadores. Esas propuestas se definieron y depuraron por parte del grupo de trabajo coordinador, reduciéndose a menos de la mitad de las propuestas iniciales. Posteriormente, mediante el método Delphi modificado (2 rondas) y con la ayuda de 20 expertos españoles en cáncer cutáneo, se llegó a consenso de los indicadores.

Existen múltiples referencias bibliográficas que describen la creación y la evaluación de indicadores de calidad de

tratamiento de los diferentes tipos de cáncer⁹⁻¹². En dermatología existen muy pocas publicaciones que describan la elaboración y, especialmente, la evaluación de indicadores respecto al cáncer cutáneo melanoma y no melanoma^{4,13-17}.

Actualmente en España no conocemos la variabilidad interhospitalaria de los medios y la asistencia en el cáncer cutáneo. Este desconocimiento supone un problema tanto para la elaboración de recomendaciones como para la mejora del proceso asistencial.

El objetivo de este estudio es realizar una medición basal de los indicadores de calidad de estructura, definidos en el *Libro Blanco del Cáncer Cutáneo* de la AEDV, en los servicios de dermatología españoles mediante la realización de una encuesta.

Material y métodos

En noviembre de 2016 se realizó una encuesta a través de Internet, anónima, dirigida a los responsables de los servicios de dermatología y venereología incluidos en la base de datos de la AEDV y sus direcciones de correspondencia identificadas (en total, 150). Esta base de datos incluye desde servicios de dermatología de referencia en cáncer cutáneo a servicios o unidades de dermatología de hospitales comarcales. La lista de contactos se revisó previamente contactando con los secretarios de cada una de las secciones regionales.

Las preguntas de la encuesta se tomaron de los indicadores de calidad desarrollados (anexo I. Material suplementario) para cáncer cutáneo melanoma y no melanoma. Solo se incluyeron indicadores de estructura, creando cuestiones que se respondiesen mediante variables dicotómicas (sí/no).

Las preguntas con respuestas no dicotómicas se reformularon o, si no fue posible (anexo I. Material suplementario), se rechazaron. La encuesta constó finalmente de 32 preguntas.

Algunos indicadores se formularon en forma de 2 preguntas para definir mejor la respuesta (anexo I. Material suplementario). Como ejemplo, *la presencia en el centro de un Comité Multidisciplinar de tumores de cabeza y cuello con participación del dermatólogo* se preguntó en la encuesta de la siguiente forma: a) existencia de un Comité Multidisciplinar de tumores de cabeza y cuello en el centro; b) participación del dermatólogo en dicho comité.

Para simplificar la encuesta, las preguntas que hacían referencia a alguna estructura del centro que podía compartirse para cáncer melanoma y no melanoma se hicieron una única vez, de forma genérica (como, por ejemplo, la presencia de radioterapia o el acceso en el centro a la técnica quirúrgica de disección ganglionar).

Con el objetivo de aumentar la participación¹⁸ se envió a los responsables de las unidades una carta de presentación de la encuesta que describía el proyecto, la importancia de su colaboración y los datos de contacto del equipo investigador para solventar posibles cuestiones. La encuesta estuvo disponible mediante un link de acceso a la página web *Survey Monkey* durante 30 días y se enviaron emails de recuerdo semanales. Para minimizar el sesgo de deseabilidad social se garantizó el anonimato de la encuesta.

Las respuestas fueron almacenadas en una base de datos de *Excel* y se analizaron mediante *Stata*.

Por ser una encuesta sobre los servicios, que no recoge datos de pacientes ni de la actividad clínica, se consideró que este estudio no precisaba valoración por un comité ético de investigación clínica.

Resultados

Se obtuvieron 104 respuestas de las 150 encuestas enviadas (porcentaje de respuesta del 69,3%). El menor porcentaje obtenido de respuesta a una pregunta fue del 56% (n=84). Más del 85% de los encuestados contestaron a 29 (91%) o más preguntas.

La tabla 1 nos muestra los resultados de las respuestas a preguntas sobre la existencia o disponibilidad de estructuras en el centro para el tratamiento del cáncer cutáneo, ordenadas de mayor a menor cumplimiento.

Los indicadores con mayor frecuencia de implantación fueron los relacionados con la disponibilidad de TAC o RMN para el estudio de carcinoma espinocelular (n=88 centros, 98%), seguidos de la existencia de un modelo estandarizado para la realización del informe anatomopatológico de melanoma (n=81 centros, 90%) y la disponibilidad de unidad de dolor (n=76 centros, 88%). Los indicadores con menor implantación se relacionaron con la existencia de un modelo estandarizado para la realización del informe anatomopatológico del CBC (n=32 centros, 32%), el acceso a electroquimioterapia (n=22 centros, 25%) y el acceso a otras terapias invasivas para el melanoma (n=18 centros, 20%).

El 63% (n=57) de los encuestados dispone en su servicio de unidad de cáncer melanoma. El 65% (n=58) y el 57% (n=51) cuentan con un comité interdisciplinar de melanoma y un registro local de melanoma, respectivamente.

El 60% (n=21) de los centros con unidad de cáncer no melanoma (UCNM) (35 centros) presentan acceso específico para el CBC. Sin embargo, los servicios sin UCNM presentan acceso específico para el CBC solo en el 18% (n=10) de los casos. Dicha diferencia es significativa ($p < 0,001$).

También existe una diferencia significativa en el acceso directo para el carcinoma espinocelular en los servicios que tienen UCNM en comparación con los que no tienen UCNM: 71% (n=25) vs. 22% (n=12) ($p < 0,001$).

El dermatólogo forma parte del comité de cabeza y cuello en los servicios con UCNM vs. los servicios que no cuentan con UCNM en un 56% (n=19) vs. 23% (n=12) ($p = 0,002$).

Los centros que presentan unidad de melanoma (n=57, 63%) están asociados a disponer de un acceso específico y directo al centro ante la sospecha de melanoma en un 89% (n=51) vs. 36% (n=12) ($p < 0,001$), a disponer de un Comité Multidisciplinar de Melanoma en el que participa el dermatólogo en un 84% (n=47) vs. 33% (n=11) ($p < 0,001$) y con la posibilidad de hacer seguimiento con dermatoscopia digital en un 81% (n=46) vs. 46% (n=15) ($p < 0,001$).

En 12 (13,33%) centros evalúan indicadores de proceso o resultado en la atención del cáncer cutáneo y en 42 (46,67%) centros no lo hacen. Treinta y seis (40%) centros dieron como respuesta la opción no sabe o no contesta.

Discusión

El estudio realizado evalúa una parte del conjunto de indicadores previamente desarrollados por la AEDV en

Tabla 1 Resultados de la encuesta, ordenados de mayor a menor adherencia

Preguntas encuesta	Respuestas positivas/respuestas recibidas (porcentaje de respuestas positivas entre las recibidas)
¿El Servicio de Dermatología tiene acceso en el centro a TAC o RMN para el estudio de carcinoma espinocelular de alto riesgo?	88/90 (98)
¿Existe en el centro un modelo estandarizado para la realización del informe anatomopatológico de melanoma?	81/90 (90)
¿Dispone en su centro de unidad del dolor?	77/88 (88)
¿Tiene acceso en el centro a la linfadenectomía en los pacientes con metástasis ganglionares?	76/90 (84)
¿Dispone en su servicio de terapia fotodinámica?	74/90 (82)
¿En su centro tiene acceso a la biopsia selectiva del ganglio centinela?	71/90 (79)
¿Dispone en su centro de unidad de cuidados paliativos?	70/89 (79)
¿Dispone el centro de ecografía ganglionar para la estadificación del carcinoma espinocelular y/o carcinoma de células de Merkel?	69/89 (78)
¿El dermatólogo tiene acceso en el centro al PET-TC para la estadificación inicial del paciente con melanoma con estadio IIC-III?	67/90 (74)
¿Tiene acceso en el centro a las nuevas terapias para el melanoma metastásico?	67/90 (74)
¿Cuenta su servicio con circuitos específicos para el acceso directo e inmediato de los pacientes con lesiones sospechosas de melanoma?	63/90 (70)
¿Existe en su centro un Comité Multidisciplinar de tumores de cabeza y cuello?	62/84 (74)
¿En su servicio dispone de dermatoscopia digital para el seguimiento de pacientes con riesgo elevado de melanoma?	61/90 (68)
¿Es factible en su servicio realizar a los pacientes con riesgo elevado de melanoma el seguimiento con la fotografía corporal total?	59/90 (66)
¿Existe en el centro un Comité Multidisciplinar de Melanoma?	58/89 (65)
¿Participa el dermatólogo en el Comité Multidisciplinar de Melanoma?	58/89 (65)
¿En su servicio, la atención al paciente con melanoma está centralizada en una Unidad de Melanoma adscrita al Servicio de Dermatología atendida por dermatólogos?	57/90 (63)
¿Dispone en su centro estudios moleculares del tumor en pacientes con estadio III-IV(BRAF, c-KIT...)?	57/88 (65)
¿Dispone en su centro de radioterapia?	51/88 (58)
¿Dispone su servicio de un registro local de pacientes con melanoma?	51/90 (57)
¿En los casos de melanoma familiar el dermatólogo tiene acceso en el centro a la realización de estudios genéticos?	50/90 (56)
¿Tiene acceso en su centro a la inclusión de pacientes con melanoma metastásico en ensayos clínicos?	49/89 (55)
¿Cuenta su servicio con una unidad de cáncer no melanoma?	43/104 (41)
¿Existe en su centro un modelo estandarizado para la realización del informe anatomopatológico del carcinoma espinocelular?	42/89 (47)
¿El Servicio de Dermatología cuenta con un circuito de acceso específico para los pacientes con sospecha de carcinoma espinocelular?	37/89 (42)
¿Dispone en su centro de cirugía micrográfica de Mohs?	34/89 (38)
¿El Servicio de Dermatología cuenta con un circuito de acceso específico para los pacientes con sospecha de carcinoma basocelular?	31/90 (34)
¿Forma parte el dermatólogo del Comité Multidisciplinar de tumores de cabeza y cuello?	31/87 (36)
¿Existe en su centro un modelo estandarizado para la realización del informe anatomopatológico del carcinoma basocelular?	29/90 (32)
¿El Servicio de Dermatología tiene acceso a electroquimioterapia para el tratamiento de las metástasis locales irresecables?	22/89 (25)
¿Tiene acceso en el centro a terapias invasivas para el melanoma locorregionalmente avanzado ?estadio IIIB-IIIC? (electroquimioterapia, perfusión del miembro aislado)?	18/88 (20)
¿Miden en su centro indicadores de proceso o resultado en la atención del cáncer cutáneo (no registro de actividad)?	12/90 (13)

el contexto del *Libro Blanco del Cáncer Cutáneo*. La dificultad para medir la totalidad de los indicadores de calidad de cáncer de piel se ha puesto de manifiesto en artículos previos¹⁹. Como ejemplo, en la propuesta

de indicadores de calidad en la atención al melanoma en Estados Unidos, de 26 indicadores únicamente se pudieron evaluar 10 de ellos, obteniéndose los datos del registro National Cancer Data Base, que agrupa la

mayoría de los casos de cáncer diagnosticado en Estados Unidos¹³.

Con los resultados del estudio, observamos que sería posible la mejora en los indicadores de estructura en todos los centros. Los resultados obtenidos en las preguntas referentes a los indicadores con mejor resultado fueron la existencia de acceso inmediato del paciente con sospecha de melanoma (63 centros, 70%), la existencia de un Comité Multidisciplinar de Melanoma con participación del dermatólogo (58 centros, 65%) y la realización del informe anatomopatológico siguiendo un modelo estandarizado (81 centros, 90%). También llama la atención que algunos estándares ampliamente aceptados están implantados en menos del 70% de los servicios de dermatología: dermatoscopia digital²⁰⁻²³ (nivel de evidencia II), fotografía corporal total^{24,25} (nivel de evidencia III), Comité Multidisciplinar de Melanoma²⁶, cirugía de Mohs²⁷⁻³⁰ (nivel de evidencia I).

Deben señalarse como puntos relevantes de mejora el disponer de un Comité Multidisciplinar de Melanoma en el centro con participación del dermatólogo, así como el acceso directo ante sospecha clínica de melanoma, carcinoma epidermoide y CBC (actualmente un 70, 42 y 34%, y 63, 37 y 31 centros, respectivamente). Algunos de los puntos de mejora son especialmente sencillos en su aplicación, como el empleo de informes anatomopatológicos estandarizados.

En los resultados, encontramos que los centros que disponen de una unidad de melanoma o de cáncer no melanoma cumplen con más indicadores de estructura para el tratamiento de esos tumores.

En el 74% (n = 62) de los centros existe un comité de tumores de cabeza y cuello. Sin embargo, el dermatólogo solo participa en el 50% de los comités (n = 31). Sabemos que determinados pacientes con cáncer no melanoma complejos o recurrentes³¹ se benefician de decisiones tomadas por un comité oncológico multidisciplinar³²⁻³⁴. Respecto al melanoma, los centros con un comité de melanoma (n = 58) donde participa el dermatólogo (n = 58 centros, 65%) se benefician de un abordaje multidisciplinar de la enfermedad^{35,36}. Este manejo multidisciplinar es más eficiente que el tratamiento no multidisciplinar³⁷.

La variabilidad que muestran estos resultados también se ha reflejado en estudios de adherencia a los indicadores del tratamiento del melanoma¹². En Estados Unidos la adhesión a los indicadores de proceso oscilaba entre un 12% (solicitar LDH en melanoma estadio IV) y un 97% (informe anatomopatológico ganglionar que incluya el número total y el número de afectados por metástasis), concluyendo que esto se traducía en diferencias en el tratamiento recibido por los pacientes entre los diferentes centros¹³.

En el futuro es posible que los centros de referencia dermatooncológicos en España tengan un sistema de certificación, como sucede con la certificación de los centros alemanes⁴; estos indicadores podrían formar parte de las características que deben tener y cumplir estos centros.

Las fortalezas de este estudio radican en que se ha dirigido a un número muy importante de servicios de dermatología y se ha obtenido un porcentaje de respuestas elevado, lo que apoya el que los resultados sean representativos de la realidad. La principal limitación que presenta es el sesgo de deseabilidad social. Es posible que los encuestados aporten una visión optimista de la situación real. Por otra

parte, a la hora de interpretar los resultados debe tenerse en cuenta la estructura jerárquica de los hospitales en España, en la que los servicios más pequeños remiten a sus pacientes a centros de referencia para realizar las técnicas de las que carecen. Esa estructura jerárquica explica por qué no es estrictamente necesario ni deseable que todos los centros tengan todas las estructuras (100% de respuestas positivas). Con el objetivo de preservar el anonimato de los centros no se ha preguntado específicamente en la encuesta sobre el número de dermatólogos o el tipo de centro al que pertenecían; futuros estudios pueden incluir estos datos para obtener mayor información a la hora de interpretarlos.

Como conclusiones, hemos observado que los centros con unidad de melanoma y no melanoma cumplen con más indicadores de estructura. Así mismo, hemos detectado que algunos de estos indicadores aún pueden ampliar su porcentaje de cumplimiento, en algunos casos, de forma sencilla. La descripción de la situación de los indicadores de calidad de las estructuras de atención al cáncer cutáneo en los servicios de dermatología españoles nos permite tener una idea de la situación actual en España y puede ser útil para que cada centro identifique sus carencias y posibilidades de mejora. Parte de la investigación futura en dermatología deberá centrarse en el diseño y la cuantificación de indicadores de proceso y resultado. Dichas investigaciones permitirán cuantificar de una forma real la calidad de la atención en ciertos grupos de enfermedades, particularmente el cáncer cutáneo, y diseñar estrategias de mejora.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con respecto a lo reflejado en el artículo.

Financiación

El estudio ha sido financiado por la Fundación Piel Sana-AEDV como parte del *Libro Blanco del Cáncer Cutáneo* de la AEDV.

Agradecimientos

Este estudio no podría haberse realizado sin la participación y la colaboración de todos los centros de España en la encuesta dirigida a los responsables de los servicios de dermatología y venereología.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.ad.2018.06.004.

Bibliografía

1. Parra Hidalgo P, Calle Urra JE, Ramón Esparza T, Peiró Moreno S, Meneu de Guillerna R. Indicadores de calidad para hospitales del sistema nacional de salud. Madrid: Sociedad Española de Calidad Asistencial; 2012.

2. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA*. 1988;260:1743–8.
3. Birkmeyer JD, Dimick JB, Birkmeyer NJ. Measuring the quality of surgical care: Structure, process, or outcomes? *J Am Coll Surg*. 2004;198:626–32.
4. Follmann M, Schadendorf D, Kochs C, Buchberger B, Winter A, Wesselmann S. Quality assurance for care of melanoma patients based on guideline-derived quality indicators and certification. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12:139–47.
5. Ko C, Parikh J, Yermilov I, Tomlinson J. The surgeon's role in the quality of oncologic care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5:565–7.
6. McGlynn EA, Kerr EA, Adams J, Keeseey J, Asch SM. Quality of health care for women: A demonstration of the quality assessment tools system. *Med Care*. 2003;41:616–25.
7. Bratzler DW, Nsa W, Houck PM. Performance measures for pneumonia: Are they valuable, and are process measures adequate? *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20:182–9.
8. Schneider EC, Nadel MR, Zaslavsky AM, McGlynn EA. Assessment of the scientific soundness of clinical performance measures: A field test of the National Committee for Quality Assurance's colorectal cancer screening measure. *Arch Intern Med*. 2008;168:876–82.
9. Hermans B, Vulsteke C, Dekuyper P, van Baelen A, Huybrechts S, Wulfrank D, et al. Quality of care in oncology: Quality indicators in testicular cancer: A hospital-based approach. *Acta Clin Belg*. 2018;73:29–33.
10. Stordeur S, Vrijens F, Devriese S, Beirens K, van Eycken E, Vlayen J. Developing and measuring a set of process and outcome indicators for breast cancer. *Breast*. 2012;21:253–60.
11. Daubisse-Marliac L, Lamy S, Lunardi P, Tollon C, Thoulouzan M, Latorzeff I, et al. [Prostate cancer: Quality assessment of clinical management in the Midi-Pyrenean region in 2011] *French. Prog Urol*. 2017;27:68–79.
12. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Lillemoe KD, Talamonti MS, Ko CY. Assessment of pancreatic cancer care in the United States based on formally developed quality indicators. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:848–59.
13. Bilimoria KY, Raval MV, Bentrem DJ, Wayne JD, Balch CM, Ko CY. National assessment of melanoma care using formally developed quality indicators. *J Clin Oncol*. 2009;27:5445–51.
14. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11 Suppl 6:1–116, 1–126.
15. Crocetti E, Caldarella A, Massi D, Sacchetti C, Amunni G, Borgognoni L. Indicators of the standard of care for melanoma: Tuscany data. *Melanoma Res*. 2013;23:283–9.
16. Alonso-Carrión L, Arance-Fernández A, Aristu-Mendioroz JJ, Berrocal-Jaime A, Botella-Estrada R, Cajaraville-Ordoñana G, et al. La calidad en la atención a pacientes con melanoma cutáneo. *Proceso de atención al paciente con melanoma cutáneo. Sociedad Española de Calidad Asistencial; Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma*; 2012.
17. Ferrándiz Pulido L, Alcalde Alonso M, Armario Hita JC, Correa Generoso R, de Troya Martín M, Galdeano Reina R, et al. *Cáncer de piel: proceso asistencial integrado*. 2.ª ed. Sevilla: Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales, Junta de Andalucía; 2014.
18. Pit SW, Vo T, Pyakurel S. The effectiveness of recruitment strategies on general practitioner's survey response rates - A systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:76.
19. Nowakowski A, Cyburski M, Sliwczynski A, Chil A, Teter Z, Seroczynski P, et al. The implementation of an organised cervical screening programme in Poland: An analysis of the adherence to European guidelines. *BMC Cancer*. 2015;15:279.
20. Haenssle HA, Krueger U, Vente C, Thoms KM, Bertsch HP, Zutt M, et al. Results from an observational trial: Digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol*. 2006;126:980–5.
21. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy WH. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol*. 2001;137:1583–9.
22. Robinson JK, Nickoloff BJ. Digital epiluminescence microscopy monitoring of high-risk patients. *Arch Dermatol*. 2004;140:49–56.
23. Salerni G, Teran T, Puig S, Malveyh J, Zalaudek I, Argenziano G, et al. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: A study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:805–14.
24. Goodson AG, Florell SR, Hyde M, Bowen GM, Grossman D. Comparative analysis of total body and dermatoscopic photographic monitoring of nevi in similar patient populations at risk for cutaneous melanoma. *Dermatol Surg*. 2010;36:1087–98.
25. Kelly JW, Yeatman JM, Regalia C, Mason G, Henham AP. A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. *Med J Aust*. 1997;167:191–4.
26. Johnson TM, Chang A, Redman B, Rees R, Bradford C, Riba M, et al. Management of melanoma with a multidisciplinary melanoma clinic model. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42 5 Pt 1: 820–6.
27. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26: 976–90.
28. Pugliano-Mauro M, Goldman G. Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2010;36:1544–53.
29. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989;15:424–31.
30. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD003412.
31. Mehanna H, Kong A, Ahmed SK. Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130 Suppl 2:S181–90.
32. Van Overveld LF, Braspenning JC, Hermens RP. Quality indicators of integrated care for patients with head and neck cancer. *Clin Otolaryngol*. 2017;42:322–9.
33. Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130 Suppl 2: S125–32.
34. Glied M, Berg D, Witterick I. Basal cell carcinoma of the conchal bowl: Interdisciplinary approach to treatment. *J Otolaryngol*. 1998;27:322–6.
35. Zenga J, Nussenbaum B, Cornelius LA, Linette GP, Desai SC. Management controversies in head and neck melanoma: A systematic review. *JAMA Facial Plast Surg*. 2017;19:53–62.
36. Ahmed OA, Kelly C. Head and neck melanoma (excluding ocular melanoma): United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130 Suppl 2:S133–41.
37. Fader DJ, Wise CG, Normolle DP, Johnson TM. The multidisciplinary melanoma clinic: A cost outcomes analysis of specialty care. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38 5 Pt 1:742–51.



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Carcinoma de células de Merkel: diagnóstico y tratamiento en atención especializada dermatológica. Guía de práctica clínica de la Academia Española de Dermatología y Venerología



J. Vázquez Doval^{a,*}, B. Llombart Cussac^b, A. Pérez Bustillo^c, S. Paradela de la Morena^d, M.J. Fuente González^e, M.T. Fernández Figueras^f, M.J. Villanueva^g, N. Rodríguez Salas^h, M.Á. Descalzo-Gallegoⁱ, I. García-Doval^{i,j} y L. Ríos-Buceta^k

^a *Dermaclinic, Logroño, España*

^b *Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España*

^c *Servicio de Dermatología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España*

^d *Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España*

^e *Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España*

^f *Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España*

^g *Servicio de Oncología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España*

^h *Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Paz; Cátedra de Medicina de Innovación, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España*

ⁱ *Unidad de Investigación, Fundación Piel Sana Academia Española de Dermatología y Venereología, Madrid, España*

^j *Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España*

^k *Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España*

Recibido el 8 de octubre de 2018; aceptado el 22 de enero de 2019

Disponible en Internet el 5 de abril de 2019

PALABRAS CLAVE

Carcinoma de células de Merkel;
Guía de práctica clínica;
Neoplasias de piel;
Terapia;
Medicina basada en la evidencia

Resumen

Antecedentes y objetivo: El carcinoma de células de Merkel es un tipo de cáncer de piel infrecuente y agresivo. Hay una gran variación en su manejo y las diferentes guías extranjeras que existen cubren parcialmente los problemas identificados como principales. El objetivo de la presente guía es servir de referencia a los dermatólogos españoles para mejorar aspectos controvertidos del diagnóstico, estadificación y tratamiento del carcinoma de células de Merkel. **Materiales y métodos:** Se empleó el método ADAPTE: se escogió a miembros del Grupo Español de Dermato-Oncología y Cirugía (GEDOC) con experiencia en el tratamiento de estos tumores y con interés en participar en la elaboración de la guía. Tras resumir el proceso de atención y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier@dermaclinic.es (J. Vázquez Doval).

elaborar las preguntas clínicas relevantes, se hizo una búsqueda de guías, que se seleccionaron según su puntuación mediante el instrumento Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II). Tras la búsqueda de las respuestas en dichas guías, se elaboraron posteriormente las recomendaciones. Por último, se sometió la guía a revisión externa.

Resultados: Las guías con mejor puntuación fueron las de *National Comprehensive Cancer Network*, la *European consensus-based interdisciplinary guideline*, *Alberta Healthservices Clinical practice guideline*, *American Cancer Society* y *Cutaneous Oncology Group of the French Society of Dermatology*. Se obtuvieron en total 9 preguntas clínicas, contestadas a partir de estas guías.

Conclusiones: Esta guía responde a preguntas habituales en la práctica clínica diaria y sirve a los dermatólogos como referencia en la toma de decisiones, siempre teniendo presentes los recursos y preferencias del paciente.

© 2019 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Merkel cell carcinoma;
Clinical practice guidelines;
Skin neoplasms;
Therapy;
Evidence-based medicine

Diagnosis and Treatment of Merkel Cell Carcinoma in Specialized Dermatology Units: A Clinical Practice Guideline of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology

Abstract

Background and objective: Merkel cell carcinoma is a rare, aggressive skin cancer that is managed in a great variety of ways. However, international clinical practice guidelines give only partial coverage to issues considered major problems. The recommendations presented here aim to provide Spanish dermatologists with a guide to improving disputed aspects of diagnosis, staging, and treatment of localized Merkel cell carcinomas.

Material and methods: The ADAPTE process was used. Members of the Spanish Group of Oncologic Dermatology and Surgery (GEDOC) with experience in treating Merkel cell carcinoma and interest in drafting these guidelines were selected. The group described the care process and listed the most important clinical questions. They then searched for guidelines and assessed them with the AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) tool. After consulting the guidelines for answers to their clinical questions, the group drafted the present statement and sent it for external review.

Results: The guidelines that scored highest in the AGREE II assessment step were the consensus-based interdisciplinary guideline of the European Association of Dermato-Oncology and the European Organization of Research and Treatment of Cancer, and those of the Comprehensive Cancer Network, the Alberta Health Services in Canada, the American Cancer Society, and the Cutaneous Oncology Group of the French Society of Dermatology. A total of 9 clinical questions were answered based on these guidelines.

Conclusions: The guidelines presented here answer clinical questions that arise in routine practice. They can provide dermatologists with a starting point for decision-making, although available resources and patient preferences must always be borne in mind.

© 2019 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor cutáneo infrecuente (0,28; IC 95%: 0,15-0,40 casos por 100.000 personas año) y agresivo^{1,2}. El diagnóstico inicial y la estadificación presentan variabilidad y las técnicas podrían no estar disponibles en todos los centros. Por otro lado, la baja incidencia dificulta en muchos centros la adquisición de experiencia. Existen guías de práctica clínica para el cuidado del CCM, pero en contextos diferentes y con una cobertura parcial de los problemas que los dermatólogos han identificado como principales.

Por ello, la Fundación Piel Sana Asociación Española de Dermatología y Venerología (AEDV) ha impulsado la adaptación de guías de práctica clínica (GPC) sobre el CCM, que forman parte del proyecto *Libro blanco del cáncer cutáneo*.

El objetivo de esta guía es mejorar la calidad asistencial de los pacientes con CCM, utilizando recomendaciones adaptadas a nuestro medio y basadas en los datos más válidos posibles. Esta guía revisa las principales técnicas diagnósticas empleadas en el diagnóstico inicial y estadificación, así como los procedimientos terapéuticos para los tumores localizados.

Material y métodos

Al existir GPC previas, hemos optado por adaptarlas, empleando el método ADAPTE^{3,4}.

Los paneles se seleccionaron atendiendo a la experiencia en el tratamiento de estos tumores y al interés en participar en la GPC entre los miembros del Grupo Español de Dermato-Oncología y Cirugía de la AEDV (GEDOC). Todos

los panelistas declararon sus conflictos de interés antes de iniciar su participación.

En el documento de alcance y objetivos se estableció como objetivo de la guía aportar indicaciones sobre aspectos controvertidos del diagnóstico, los tratamientos médicos y quirúrgicos y el seguimiento de estos pacientes (material suplementario 1). Se han excluido de la GPC los aspectos de prevención y tratamiento de la enfermedad diseminada. El ámbito asistencial de la GPC es la asistencia dermatológica en España, cuyos usuarios diana son los dermatólogos.

En los pasos siguientes, y siguiendo el método ADAPTE, se resumió el proceso de atención y se formularon preguntas clínicas relevantes para cada uno de los pasos del algoritmo. Las preguntas más relevantes se seleccionaron mediante consenso en una reunión presencial en la sede de la AEDV en octubre de 2016. Paralelamente, se buscaron las guías en páginas web o en fuentes u organizaciones específicas —como aquellas que se dedican a recopilarlas, elaborarlas o difundirlas—, además de en las principales academias de dermatología o cáncer (como, por ejemplo, *National Guidelines Clearinghouse*, *Guidelines International Network*, *Guiasalud*, *Institute for Clinical Systems Improvement*, *NICE*, *New Zealand Guidelines Group*, *Scottish Guidelines Network*, *Cochrane library*, *British Academy of Dermatology*, *American Academy of Dermatology*, *European Academy of Dermatology*, *National Comprehensive Cancer Network*, *NCCN*). Los documentos fuente fueron revisados (algunos no eran propiamente GPC al revisarlos) y evaluados por su calidad metodológica empleando el instrumento AGREE II⁵. Se seleccionaron para su consulta las GPC con mejores resultados.

A partir de esta información se generaron las recomendaciones. En ellas se mantuvo la referencia a la fuente original. Las extracciones, el nivel de evidencia y el grado de fuerza de la recomendación empleando los niveles del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford se realizaron siempre por pares⁶.

Una vez finalizado el borrador de las recomendaciones se publicaron en la web de la AEDV y se sometieron a revisión externa: se solicitó la revisión de todos los miembros de la AEDV, miembros del GEDOC, un oncólogo y un patólogo. Las objeciones de los revisores fueron consideradas por los panelistas y, si se consideraron adecuadas, aplicadas a la GPC.

Resultados

Las guías con calidad más alta según las puntuaciones y cuyos objetivos estaban alineados con el alcance y objetivos planteados fueron (material suplementario 2): *NCCN*⁷, *European consensus-based interdisciplinary guideline*⁸, *Alberta healthservices clinical practice guideline*⁹, *American Cancer Society (ACS)*¹⁰ y *Cutaneous Oncology Group of the French Society of Dermatology (FSD)*¹¹.

En los siguientes apartados se describen las preguntas clínicas planteadas y las recomendaciones de la GPC (tabla 1), adaptadas para su publicación en Actas. El documento completo de la GPC con la discusión de cada pregunta están disponibles como material suplementario (material suplementario 3).

1. ¿Es recomendable utilizar la regla AEIOU para el diagnóstico?

A: asintomático; E: expansión rápida; I: inmunosupresión; O: older (+50 años); U: UV (piel expuesta al sol).

Resumen de la evidencia

Solamente un artículo, basado en una cohorte retrospectiva, unicéntrica, de 195 pacientes recogidos entre los años 1980 y 2007, menciona el acrónimo AEIOU. Los significados son: A: asintomático, E: crecimiento rápido (*expansive*), I: inmunosuprimido, O: > 50 años (*older*), U: MCC primarios, en zonas expuestas a los rayos ultravioleta. En la serie el 89% de los CCM mostraban 3 o más de los hallazgos mencionados (a, e, i, o, u)¹².

La opinión de los expertos es que la mayoría de estos tumores se diagnostican mediante los hallazgos de la anatomía patológica y no por las características clínicas¹³ (nivel de evidencia: 4).±

Recomendación de la AEDV

La regla AEIOU puede ser de utilidad para el diagnóstico del CCM. Sin embargo, la sospecha diagnóstica se plantea por los datos clínicos solamente como primera opción en un 1% de los casos. El diagnóstico definitivo lo proporciona siempre el estudio de anatomía patológica (fuerza de recomendación: C).

2. ¿Los marcadores de inmunohistoquímica, junto con la histopatología convencional, permiten distinguir el carcinoma de Merkel de otros tumores y establecer un pronóstico?

Resumen de la evidencia

Es cierto en la mayoría de los casos, pero la correlación clínico-patológica es igualmente imprescindible¹⁴⁻¹⁶. Los marcadores más específicos del CCM son la queratina de bajo peso molecular Cam 5.2, la citoqueratina 20 y los neurofilamentos, especialmente, cuando la positividad es puntiforme perinuclear. También es constante la expresión de marcadores neuroendocrinos como sinaptofisina, cromogranina o CD56, que distingue el CCM de la mayoría de los tumores no neuroendocrinos. La negatividad para citoqueratina 7 y TTF1 contribuye a descartar una metástasis de carcinoma de célula pequeña de pulmón u otros órganos, y la negatividad para proteína S100 y antígeno leucocitario común descartan melanoma y linfoma, respectivamente. El poliovirus del CCM que suele detectarse con el anticuerpo CM2B4 está presente en un 70-80% de casos y una expresión difusa confirma el diagnóstico e indica mejor pronóstico^{17,18}. Además, se han descrito variaciones en el perfil de inmunohistoquímica en este tumor, pero son menos específicas o su utilidad no está tan contrastada (nivel de evidencia: 4).

Tabla 1 Resumen de las recomendaciones de la guía de práctica clínica

Pregunta clínica	Recomendaciones resumidas	Nivel de evidencia/fuerza de recomendación
1. ¿Es recomendable utilizar la regla AEIOU para el diagnóstico?, (a: asintomático, e: expansión rápida, i: inmunosupresión, o: <i>older</i> (+50 años), u: UV (piel expuesta al sol)?	La regla AEIOU puede ser de utilidad para el diagnóstico del carcinoma de células de Merkel. Sin embargo, la sospecha diagnóstica se plantea por los datos clínicos solamente como primera opción en un 1% de los casos. El diagnóstico definitivo lo proporciona siempre el estudio de anatomía patológica	4/C
2. ¿Los marcadores de inmunohistoquímica, junto con la histopatología convencional, permiten distinguir el carcinoma de Merkel de otros tumores y establecer un pronóstico?	El diagnóstico de CCM debe complementarse siempre con técnicas inmunohistoquímicas. La correlación clínico-patológica es siempre necesaria, puesto que algunos CCM presentan perfiles inmunohistoquímicos inusuales	4/C
3. ¿La realización de BSGC modifica la supervivencia de los pacientes?	En principio no se ha demostrado que la BSGC mejore la supervivencia, pero parece recomendable realizar BSGC en los pacientes con CCM sin afectación ganglionar clínicamente detectable siempre que sea posible	5/D
4. ¿Si se hace BSCG con finalidad pronóstica, existe un tamaño mínimo del tumor primario que pueda predecir la negatividad de la biopsia y hacerla innecesaria?	El tamaño tumoral no debe ser un criterio relevante a la hora de decidir la realización de la BSGC	4/C
5. ¿Es preferible emplear la PET-TAC respecto a la TAC para la detección de metástasis a distancia?	Se recomienda realizar una PET-TAC para estadificación inicial, sobre todo si existe alto riesgo de metástasis a distancia	3 ^a /B
6. Después de la cirugía, ¿está indicado el tratamiento de radioterapia en la zona del tumor incluso si los márgenes quirúrgicos son negativos?	Se puede omitir la radioterapia, sobre el lugar de asiento del tumor primario en tumores pequeños (< 1 cm), que se han sometido a extirpaciones amplias, con márgenes quirúrgicos libres y sin factores de riesgo como invasión linfovascular o inmunosupresión. Sin embargo, cuando la lesión extirpada es de más de 2 cm de dimensión mayor o los márgenes quirúrgicos no están libres se debería considerar siempre el empleo de radioterapia adyuvante sobre el lecho quirúrgico, mientras no existan evidencias de lo contrario. La radioterapia debe ser administrada lo antes posible, ya que su retraso puede asociarse a un empeoramiento del pronóstico	2b/B
7. Sobre las cadenas ganglionares clínicamente negativas, ¿se puede mantener una actitud expectante o conviene llevar a cabo radioterapia o disección ganglionar?	Se recomienda BSGC y vaciamiento en función de los resultados. Se recomendará radioterapia en el territorio ganglionar en los siguientes casos: Si no se realizó BSGC y hay adenopatías clínicamente evidentes o si clínicamente son negativas, pero existe riesgo de enfermedad subclínica. Si la BSGC fue negativa y existe alto riesgo para un falso negativo (fallo secundario a localización —cabeza y cuello—, exéresis amplia previa, otros problemas técnicos) Si la BSGC fue positiva y no se realizó linfadenectomía Si se realizó linfadenectomía y existía afectación de múltiples ganglios o afectación extracapsular	3b/B

Tabla 1 (continuación)

Pregunta clínica	Recomendaciones resumidas	Nivel de evidencia/fuerza de recomendación
8. ¿Hay una frecuencia mínima de seguimiento recomendable para detectar las recurrencias? ¿Se puede establecer un cronograma de seguimiento?	No existe evidencia a favor de un determinado protocolo de seguimiento. Se realizará una vigilancia más intensiva, con visitas más frecuentes, durante los 2-3 primeros años y en pacientes con estadios más avanzados o mayor riesgo de recurrencia. Durante los 2-3 primeros años se recomienda programar las revisiones cada 1-6 meses dependiendo de estos factores. A partir de los 3 años se recomienda realizarla cada 6-12 meses. En cuanto a la duración del seguimiento, se aconseja monitorizar a los pacientes un mínimo de 5 años, es recomendable una visita anual a partir de los 5 años	5/D
9. ¿Cuáles son las técnicas exploratorias más eficaces para detectar las recurrencias?	La exploración física, con observación de toda la superficie cutánea corporal, del área donde asienta el tumor primario, así como de las cadenas ganglionares superficiales debe realizarse en cada visita a todos los pacientes. Ante la ausencia de consenso sobre las técnicas complementarias en cada estadio clínico y en cada visita de seguimiento, las pruebas radiológicas y serológicas de rutina deberán establecerse desde los comités locales de tumores cutáneos, en función de los recursos asistenciales disponibles en cada institución. Ante la sospecha clínica de recurrencia de la enfermedad se realizarán las pruebas de imagen pertinentes para la reestadificación del paciente. La PET/TC tiene una sensibilidad mayor que la TC y se considera de utilidad para detectar enfermedad subclínica	4/C

Recomendación de la AEDV

El diagnóstico de CCM debe complementarse siempre con técnicas inmunohistoquímicas. La positividad para queratinas de bajo peso molecular con patrón puntiforme es muy específica y el mínimo requerimiento necesario. Es recomendable ampliar el panel con citoqueratinas 7 y 20, y neurofilamentos, para descartar una metástasis de carcinoma de pulmón, el principal diagnóstico diferencial. La expresión de marcadores neuroendocrinos permite confirmar el diagnóstico. Dado que un porcentaje de estos tumores son híbridos o pueden contener elementos heterólogos, la demostración de áreas de carcinoma escamoso o células de leiomiomasarcoma no excluye el diagnóstico. La frecuente positividad del carcinoma de células de Merkel para Ber-EP4 hace esta tinción inadecuada para diferenciarlo de un carcinoma basocelular. La correlación clinicopatológica es siempre necesaria, puesto que algunos CCM presentan perfiles inmunohistoquímicos inusuales (fuerza de recomendación: C).

3. ¿La realización de biopsia selectiva del ganglio centinela modifica la supervivencia de los pacientes?

Resumen de la evidencia

Actualmente, no existen estudios científicos que hayan probado que la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en el CCM modifique la supervivencia. Sin embargo, el conocimiento del estado ganglionar del paciente con CCM es el factor pronóstico independiente más importante. Aproximadamente un tercio de los pacientes con ganglios clínicamente negativos tienen enfermedad ganglionar microscópica. Por este motivo, la BSGC tiene un papel importante como herramienta de estadificación mínimamente invasiva. Múltiples estudios han demostrado que la estadificación ganglionar negativa patológica (pN0) muestra una supervivencia mejorada en comparación con la estadificación nodal negativa clínica (cN0)¹⁹⁻³² (nivel de evidencia: 5).

Recomendación de la AEDV

En principio no se ha demostrado que la BSGC mejore la supervivencia, pero parece recomendable realizarla en los pacientes con CCM sin afectación ganglionar clínicamente detectable siempre que sea posible (fuerza de recomendación: D).

4. ¿Si se hace biopsia selectiva del ganglio centinela con finalidad pronóstica, existe un tamaño mínimo del tumor primario que pueda predecir la negatividad de la biopsia y hacerla innecesaria?

Resumen de la evidencia

La mayoría de los estudios abogan por realizar siempre la BSGC, independientemente del tamaño tumoral. A diferencia del melanoma, no existen en el CCM indicadores clínicos (tamaño, localización) o patológicos (grosor, mitosis, invasión linfovascular) que nos ayuden a diferenciar a qué pacientes debemos realizar o no la BSGC³³⁻³⁵ (nivel de evidencia: 4).

Recomendación de la AEDV

El tamaño tumoral no debe ser un criterio relevante a la hora de decidir la realización de la BSGC (fuerza de recomendación: C).

5. ¿Es preferible emplear la PET-TAC respecto a la tomografía axial computarizada para la detección de metástasis a distancia?

Resumen de la evidencia

En los pacientes con CCM se recomiendan las técnicas de imagen para el estudio de extensión. Sin embargo, no existe un consenso sobre las más adecuadas. Se ha recomendado el uso de radiografía simple de tórax y otras pruebas según la sospecha clínica (TAC de tórax y abdomen, resonancia magnética cerebral, ecografía abdominal y ganglionar)³⁶⁻³⁹.

Algunos estudios demuestran que el uso de PET-TAC cambia la estadificación inicial y el tratamiento en el 16-22% de los casos y la dosis de radioterapia en el 15%⁴⁰⁻⁴² (nivel de evidencia: 3 a).

Recomendación de la AEDV

Se recomienda realizar una PET-TAC para estadificación inicial, sobre todo si existe alto riesgo de metástasis a distancia (fuerza de la recomendación: B).

6. Después de la cirugía, ¿está indicado el tratamiento de radioterapia en la zona del tumor incluso si los márgenes quirúrgicos son negativos?

Resumen de la evidencia

Estudios observacionales de registros proporcionan evidencias de la utilidad de la radioterapia para prevenir las recidivas y prolongar la supervivencia, mostrando asociación entre el empleo de radioterapia adyuvante y mejora de la supervivencia estadísticamente significativa en los estadios I y II.

Existe un estudio aleatorizado, interrumpido prematuramente⁴³, y un metaanálisis⁴⁴ de estudios observacionales en los que se demuestra que la radioterapia adyuvante tras la cirugía disminuye el riesgo de recidiva locorregional, sin demostrarse cambios en la supervivencia (nivel de evidencia: 2 a).

Se ha detectado una mayor supervivencia global en los pacientes que recibieron radioterapia tras la cirugía, sobre todo si el tumor primario era mayor de 2 cm⁴⁵. Sin embargo, en un estudio retrospectivo publicado en 2013 se mostró un aumento de la supervivencia global, pero no de la supervivencia específica, lo que de nuevo plantearía dudas sobre la utilidad de la radioterapia en estos pacientes⁴⁶ (nivel de evidencia: 2 b).

Mientras no se publiquen estudios amplios, prospectivos y aleatorizados parece razonable considerar el empleo de la radioterapia en aquellos casos con alto riesgo de recidiva: tumores grandes, con patrón histológico agresivo, invasión linfovascular o pacientes inmunodeprimidos (nivel de evidencia: 2 b).

Recomendación de la AEDV

Se puede omitir la radioterapia sobre el lugar de asiento del tumor primario en tumores pequeños (< 1 cm) que se han sometido a extirpaciones amplias, con márgenes quirúrgicos libres y sin factores de riesgo como invasión linfovascular o inmunosupresión⁷.

Sin embargo, cuando la lesión extirpada es de más de 2 cm de dimensión mayor o los márgenes quirúrgicos no están libres, se debería considerar siempre el empleo de radioterapia adyuvante sobre el lecho quirúrgico, mientras no existan evidencias de lo contrario. La radioterapia debe ser administrada lo antes posible, ya que su retraso puede asociarse a un empeoramiento del pronóstico (grado de recomendación: B).

7. Sobre las cadenas ganglionares clínicamente negativas, ¿se puede mantener una actitud expectante o conviene aplicar radioterapia o disección ganglionar?

Resumen de la evidencia

Existe un único ensayo clínico⁴³ llevado a cabo con pacientes en estadio I tratados con cirugía y radioterapia en el lecho tumoral y que se aleatorizaron en 2 grupos: observación frente a radioterapia del territorio ganglionar regional. Sin embargo, el ensayo se cerró prematuramente por la disminución en el reclutamiento de pacientes debida a la práctica creciente de la BSGC. Aun así, se seleccionó a 83 pacientes, cuyo análisis no mostró un aumento de la supervivencia global en el grupo tratado con radioterapia del territorio ganglionar, pero sí una disminución significativa del riesgo de recidiva regional (0 vs. 16,7%).

En esta situación la recomendación unánime de las guías es llevar a cabo BSGC y, en función de los resultados, si estos son positivos, recomendar la radioterapia o la disección ganglionar.

Solo se recomienda la radioterapia como tratamiento único en aquellos pacientes no candidatos a estudio de ganglio centinela (contraindicación, problemas quirúrgicos o rechazo por el paciente) o territorios ganglionares con

dificultad para detectar el ganglio centinela, como es el caso de cabeza y cuello (nivel de evidencia: 3 b).

Recomendación de la AEDV

En los pacientes con carcinoma de Merkel y territorio ganglionar clínicamente no afectado se recomienda la realización de BSGC en todos los casos en que sea posible y vaciamiento ganglionar en función de los resultados de dicha BSGC.

Se recomendará radioterapia en el territorio ganglionar en los siguientes casos:

- Si no se realizó BSGC y hay adenopatías clínicamente evidentes, o si clínicamente son negativas, pero existe riesgo de enfermedad subclínica.
- Si la BSGC fue negativa y existe alto riesgo para un falso negativo (fallo secundario a localización —cabeza y cuello—, exéresis amplia previa, otros problemas técnicos).
- Si la BSGC fue positiva y no se realizó linfadenectomía.
- Si se realizó linfadenectomía y existía afectación de múltiples ganglios o afectación extracapsular (fuerza de la recomendación: B).

8. ¿Hay una frecuencia mínima de seguimiento recomendable para detectar las recurrencias? ¿Se puede establecer un cronograma de seguimiento?

Resumen de la evidencia

No existen estudios científicos diseñados para establecer el seguimiento óptimo posterior al tratamiento del CCM.

El CCM se asocia con un alto riesgo de recurrencia local, ganglionar y afectación metastásica. El riesgo de recurrencia depende fundamentalmente del estadio al diagnóstico y es más elevado durante los 2-3 primeros años desde la intervención del tumor primario⁴⁷⁻⁵⁰. Por este motivo, la mayoría de las guías recomiendan un seguimiento estrecho durante los 2-3 primeros años tras el tratamiento inicial. El tiempo mínimo de seguimiento se establece en 5 años, pero sería recomendable seguimiento de por vida (nivel de evidencia: 5).

Recomendación de la AEDV

No existe evidencia a favor de un determinado protocolo de seguimiento posterior al tratamiento inicial del CCM.

Para establecer la pauta de visitas y la duración del seguimiento, deben considerarse el riesgo de recurrencia, el estadio de la enfermedad, la edad, la existencia de inmunosupresión, el tratamiento recibido (márgenes libres o no, radioterapia adyuvante o no), la ansiedad del paciente, las preferencias del médico, así como los recursos asistenciales disponibles.

Se realizará una vigilancia más intensiva, con visitas más frecuentes, durante los 2-3 primeros años y en pacientes con estadios más avanzados o mayor riesgo de recurrencia. Durante los 2-3 primeros años se recomienda programar las revisiones cada 1-6 meses dependiendo de estos factores. A partir de los 3 años se recomienda realizarla cada 6-12 meses. En cuanto a la duración del seguimiento, se aconseja monitorizar a los pacientes un mínimo de 5 años, con una visita anual a partir de los 5 años (fuerza de recomendación: D).

9. ¿Cuáles son las técnicas exploratorias más eficaces para detectar las recurrencias?

Resumen de la evidencia

No hay estudios que establezcan las técnicas exploratorias más adecuadas en el seguimiento de los pacientes con CCM.

Todas las guías recomiendan realizar exploración física completa cutánea y ganglionar en cada visita. Las pruebas de imagen deben indicarse en función de la anamnesis y de los resultados de la exploración física. No obstante, la ecografía de los ganglios linfáticos regionales se recomienda de rutina en algunas guías. Sin embargo, incluso en los pacientes de alto riesgo las pruebas de imagen se harán de forma individualizada, ya que no todos son candidatos a tratamientos adicionales ni está claro que la detección precoz de las metástasis mejore el pronóstico.

Estudios recientes señalan la utilidad de la seriación de los títulos de anticuerpos frente a proteínas de la cápside y anticuerpos frente a la oncoproteína del poliomavirus del CCM, con resultados aún controvertidos⁵²⁻⁵⁴ (nivel de evidencia: 4).

Recomendación de la AEDV

La exploración física de toda la superficie cutánea corporal, del área donde asienta el tumor primario, así como de las cadenas ganglionares superficiales debe realizarse en cada visita a todos los pacientes.

Ante la ausencia de consenso sobre las técnicas complementarias en cada estadio clínico y en cada visita de seguimiento, las pruebas radiológicas y serológicas de rutina deberán establecerlas los comités locales de tumores cutáneos, en función de los recursos asistenciales disponibles en cada institución. Ante la sospecha clínica de recurrencia de la enfermedad, se realizarán las pruebas de imagen pertinentes para la reestadificación del paciente. La PET-TC tienen una sensibilidad mayor que la TC y se considera de utilidad para detectar enfermedad subclínica (fuerza de recomendación: C).

Discusión

La GPC adaptada a partir de otras guías recientes nos ofrece una ayuda para la toma de decisiones en el ámbito dermatológico.

Las ventajas principales de este estudio es haber utilizado un método reproducible y estricto por un grupo multidisciplinar, haber sido sometida a revisión externa y aplicar los hallazgos a nuestro entorno.

El mantenimiento de la vigencia de las recomendaciones exige una revisión del contenido en los próximos 3 años.

Como en cualquier guía, estas recomendaciones no son de obligado cumplimiento, sino que deben aplicarse de forma flexible, atendiendo a las preferencias del paciente, la experiencia del médico y la disponibilidad local de recursos.

Financiación

El libro blanco del cáncer de la AEDV ha sido financiado íntegramente por la Fundación Piel Sana AEDV. En su

elaboración no han participado empresas externas ni la industria farmacéutica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.ad.2019.01.006.

Bibliografía

- Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin cancer incidence and mortality in Spain: A systematic review and meta-analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:318–28.
- Llombart B, Requena C, Cruz J. Actualización en el carcinoma de células de Merkel: claves de las técnicas de imagen, factores pronósticos, tratamiento y seguimiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:98–107.
- Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de guías de práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. Plan de calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-01.
- Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, Brouwers M, Browman GP, Graham ID, et al. Guideline adaptation: An approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ Qual Saf*. 2011;20:228–36.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:1308–11.
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009) [consultado el 21 Jun 2018]. Disponible en: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
- Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian SK, Bowen G et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Merkel cell carcinoma. *JCNCC*. 2009;7(3):322.
- Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, Malvey J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51:403–2396.
- Alberta Health Services. Merkel cell carcinoma. Clinical Practice Guideline [consultado el 21 Jun 2018]. Disponible en: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu004-merkel-cell.pdf>.
- Bichakjian C, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, et al. Merkel cell carcinoma: Critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer*. 2007;110:1–12.
- Boccaro O, Girard C, Mortier L, Bens G, Saiag P, Guillot B, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma – Cutaneous Oncology Group of the French Society of Dermatology. *Eur J Dermatol*. 2012;22:375–9.
- Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: The AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:375–81.
- Cogshall K, Tello T, North JP, Yu SS. Merkel cell carcinoma: An update and review pathogenesis, diagnosis and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:433–42.
- Harms PW. Update on Merkel cell carcinoma. *Clin Lab Med*. 2017;37:485–501.
- Fernández-Figueras MT, Puig L, Musulen E, Gilaberte M, Lerma E, Serrano S, et al. Expression profiles associated with aggressive behavior in Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2007;20:90–101.
- Tilling T, Wladykowski E, Failla AV, Houdek P, Brandner JM, Moll I. Immunohistochemical analyses point to epidermal origin of human Merkel cells. *Histochem Cell Biol*. 2014;141:407–21.
- Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L, Blom A, Lachance K, Shinohara MM, et al. Polyomavirus-negative merkel cell carcinoma: A more aggressive subtype based on analysis of 282 cases using multimodal tumor virus detection. *J Invest Dermatol*. 2017;137:819–27.
- Mertz KD, Schmid M, Burger B, Itin P, Palmedo G, Schärrer L, et al. Detection of Merkel cell polyomavirus in epidermodysplasia- verruciformis-associated skin neoplasms. *Dermatology*. 2011;222:87–92.
- Kouzmina M, Leikola J, Bohling T, Koljonen V. Positive sentinel lymph node biopsy predicts local metastases during the course of disease in Merkel cell carcinoma. *J Plast Surg Hand Surg*. 2013;47:139–43.
- Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*. 2007;25:7–1043.
- Morrison WH, Peters LJ, Silva EG, Wendt CD, Ang KK, Goepfert H. The essential role of radiation therapy in securing locoregional control of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19:583–91.
- Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1972;105:107–10.
- Santamaria-Barria JA, Boland GM, Yeap BY, Nardi V, Dias-Santagata D, Cusack JC Jr. Merkel cell carcinoma: 30-year experience from a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:1365–73.
- Gupta SG, Wang LC, Penas PF, Gellenthin M, Lee SJ, Nghiem P. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol*. 2006;142:685–90.
- Tai P. A practical update of surgical management of merkel cell carcinoma of the skin. *ISRN surgery*. 2013;:97–8507.
- Koljonen V, Bohling T, Virolainen S. Tumor burden of sentinel lymph node metastasis in Merkel cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2011;38:508–13.
- Knoepf SM, Hookim K, Placido J, Fields KL, Roh MH. The application of immunocytochemistry to cytologic direct smears of metastatic merkel cell carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2013;41:729–33.
- Su LD, Lowe L, Bradford CR, Yahanda AI, Johnson TM, Sondak VK. Immunostaining for cytokeratin 20 improves detection of micrometastatic Merkel cell carcinoma in sentinel lymph nodes. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:661–6.
- Schmalbach CE, Lowe L, Teknos TN, Bradford CR. Reliability of sentinel lymph node biopsy for regional staging of head and neck Merkel cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:4–610.
- Ko JS, Prieto VG, Elson PJ, Vilain RE, Pulitzer MP, Scolyer RA, et al. Histological pattern of Merkel cell carcinoma sentinel lymph node metastasis improves stratification of Stage III patients. *Mod Pathol*. 2016;29:122–30.
- Harms KL, Healy MA, Nghim P. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases from the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3564–71.

32. Mehrany K, Otley CC, Weenig RH, Phillips PK, Roenigk RK, Nguyen TH. A meta-analysis of the prognostic significance of sentinel lymph node status in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2002;28:113–7.
33. Tai P, Yu E, Assouline A, Lian JD, Kurian J, Krzisch C. Management of Merkel cell carcinoma with emphasis on small primary tumors—a case series and review of the current literature. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:105–10.
34. Iyer JG, Storer BE, Paulson KG, Lemos B, Phillips JL, Bichakjian CK, et al. Relationships among primary tumor size, number of involved nodes, and survival for 8044 cases of Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:637–43.
35. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, Weenig RH, Warschaw KE, Grotz TE, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: Analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:425–32.
36. Anderson SE, Beer KT, Banic A, Steinbach LS, Martin M, Friedrich EE, et al. MRI of Merkel cell carcinoma: Histologic correlation and review of the literature. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:1441–8.
37. Johnson TM, Bradford CR, Gruber SB, Sondak VK, Schwartz JL. Staging workup, sentinel node biopsy, and follow-up tests for melanoma: Update of current concepts. *Arch Dermatol.* 2004;140:107–13.
38. Gupta SG, Wang LC, Peñas PF, Gellenthin M, Lee SJ, Nghiem P. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol.* 2006;142:685–90.
39. Enzenhofer E, Ubl P, Czerny C, Erovic BM. Imaging in patients with Merkel cell carcinoma. *J Skin Cancer.* 2013;23:9731.
40. Hawryluk EB, O'Regan KN, Sheehy N, Guo Y, Dorosario A, Sakellis CG, et al. Positron emission tomography/computed tomography imaging in Merkel cell carcinoma: A study of 270 scans in patients at the Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:592–9.
41. Concannon R, Larcos GS, Veness M. The impact of (18)F-FDG PET-CT scanning for staging and management of Merkel cell carcinoma: results from Westmead Hospital, Sydney Australia. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:76–84.
42. Treglia G, Kakhki VR, Giovanella L, Sadeghi R. Diagnostic performance of fluorine-18 -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with Merkel cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14:437–47.
43. Jouary T, Leyral C, Dreno B, Doussau A, Sassolas B, Beylot-Barry M, et al. Groupe de Cancérologie Cutanée of the Société Française de Dermatologie Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: A multicentric prospective randomized study. *Ann Oncol.* 2012;23:1074–80.
44. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2006;142:693–700.
45. Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol.* 2007 20;25:1043–7.
46. Kim JA, Choi AH. Effect of radiation therapy on survival in patients with resected Merkel cell carcinoma: A propensity score surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *JAMA Dermatol.* 2013;149:831–8.
47. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: Prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol.* 2005;23:2300–9.
48. Ott MJ, Tanabe KK, Gadd MA, Stark P, Smith BL, Finkelstein DM, et al. Multimodality management of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg.* 1999;134:388–93.
49. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: A population based study. *J CutanPathol.* 2010;37:20–7.
50. Sridharan V, Muralidhar V, Margalit DN, Tishler RB, DeCaprio JA, Thakuria M, et al. Merkel cell carcinoma: A population analysis on survival. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14:1247–57.
51. Ibrahim SF, Ahronowitz I, McCalmont TH, Hernandez Pampaloni M, Ryan JL, Yu SS. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography imaging in the management of Merkel cell carcinoma: A single-institution retrospective study. *Dermatol Surg.* 2013;39:1323–33.
52. Wang TS, Byrne PJ, Jacobs LK, Taube JM. Merkel cell carcinoma: Update and review. *SeminCutan Med Surg.* 2011;30:48–56.
53. Paulson KG, Lewis CW, Redman MW, Simonson WT, Lisberg A, Ritter D, et al. Viral oncoprotein antibodies as a marker for recurrence of Merkel cell carcinoma: A prospective validation study. *Cancer.* 2017;123:1464–74.
54. Samimi M, Molet L, Fleury M, Laude H, Carlotti A, Gardair C, et al. Prognostic value of antibodies to Merkel cell polyomavirus T antigens and VP1 protein in patients with Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2016;174:715–6.



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DOCUMENTO DE CONSENSO

Carcinoma basocelular cutáneo: diagnóstico y tratamiento en atención especializada dermatológica. Guía de Práctica Clínica de la AEDV



F. Vílchez-Márquez^{a,*}, P. Borregón-Nofuentes^b, L. Barchino-Ortiz^c, A. Ruíz-de-Casas^d, I. Palacios-Álvarez^e, A. Soria-Rivas^f, M.A. Descalzo-Gallego^g, I. García-Doval^{g,h}, L. Ríos-Bucetaⁱ y P. Redondo-Bellón^e

^a Servicio de Dermatología, Hospital de Guadix, Guadix, Granada, España

^b Servicio de Dermatología, Clínica Beteré-Marcos, Madrid, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^e Servicio de Dermatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^f Servicio de Oncología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^g Unidad de Investigación, Fundación Piel Sana, Academia Española de Dermatología y Venereología, Madrid, España

^h Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

ⁱ Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 14 de octubre de 2018; aceptado el 13 de julio de 2019

Disponible en Internet el 30 de marzo de 2020

PALABRAS CLAVE

Carcinoma basocelular;
Guía de práctica clínica;
Neoplasias de piel;
Terapia;
Medicina basada en la evidencia

Resumen

Antecedentes y objetivo: El carcinoma basocelular supone el cáncer de piel más frecuente en la población. Hay una gran variabilidad en su manejo y las diferentes guías extranjeras que existen son difícilmente aplicables en nuestro medio. El objetivo de la presente guía es servir de referencia a los dermatólogos españoles para mejorar el manejo de este tumor basándose en la evidencia actual.

Materiales y métodos: Se escogió a miembros del Grupo Español de Dermato-Oncología y Cirugía (GEDOC) con experiencia en el tratamiento de estos tumores y con interés en participar en la elaboración de la guía. Se hizo una adaptación de las guías de práctica clínica existentes mediante el método ADAPTE, se resumió el proceso de atención, y se elaboraron las preguntas clínicas relevantes. Se seleccionaron las guías mejor puntuadas mediante el instrumento AGREE II, realizando la búsqueda de las respuestas en dichas guías y elaborando posteriormente las recomendaciones. Finalmente se sometió la guía a revisión externa.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fvilchezm@hotmail.com (F. Vílchez-Márquez).

KEYWORDS

Basal cell carcinoma;
Clinical practice
guidelines;
Neoplasms of skin;
Therapy;
Evidence-based
medicine

Resultados: Las guías con mejor puntuación fueron las de la *British Association of Dermatologists* (BAD), del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), del *European Dermatology Forum* (EDF) y de la *European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV). Se obtuvieron en total 11 preguntas clínicas, contestadas a partir de estas guías.

Conclusiones: Esta guía responde a preguntas habituales sobre el manejo del carcinoma basocelular en la práctica clínica diaria y sirve a los dermatólogos como referencia en la toma de decisiones, siempre teniendo en cuenta los recursos y las preferencias del paciente.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Diagnosis and Treatment of Basal Cell Carcinoma in Specialized Dermatology Units: A Clinical Practice Guideline

Abstract

Background and objective: Basal cell carcinoma (BCC) is the most common skin cancer in the general population. BCC is managed in a variety of ways, and available international guidelines are difficult to put into practice in Spain. This guideline aims to improve the management of BCC based on current evidence and provide a point of reference for Spanish dermatologists.

Material and methods: Members of the Spanish Oncologic Dermatology and Surgery Group (GEDOC) with experience treating BCC were invited to participate in drafting this guideline. The drafters used the ADAPTE collaboration process to develop the new guideline based on existing ones, first summarizing the care pathway and posing relevant clinical questions. They then searched for guidelines, assessed them with the AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) tool, and searched the selected guidelines for answers to the clinical questions. Finally, the recommendations were drafted and submitted for external review.

Results: The highest-scoring guidelines were from the Association of Dermatologists, the National Comprehensive Cancer Network, the European Dermatology Forum, and the European Academy of Dermatology and Venereology. A total of 11 clinical questions were answered.

Conclusions: This new guideline answers the working group's clinical questions about the routine management of BCC in Spain. It provides dermatologists with a tool they can use for decision-making while taking into consideration the resources available and patient preferences.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los tumores cutáneos son muy frecuentes en nuestro medio. La incidencia del carcinoma basocelular es de 253,23 tumores (IC 95%: 273,01-69,45)/100.000 personas-año y es posible que esté aumentando¹. El carcinoma basocelular constituye el 80-90% de todos los cánceres cutáneos y es el tumor más frecuente en humanos. Ocasiona importante repercusión en la calidad de vida, con morbilidad funcional y estética, y supone una importante carga de trabajo para los dermatólogos y el sistema de salud². Existen numerosas alternativas terapéuticas para el carcinoma basocelular, algunas de ellas nuevas, con variabilidad en la práctica clínica y con grandes diferencias de coste según el tratamiento aplicado. Estos factores hacen más compleja la toma de decisiones clínicas.

Existen guías de práctica clínica (GPC) para el cuidado del carcinoma basocelular, pero en contextos diferentes y con una cobertura parcial de los problemas que los dermatólogos han identificado como principales.

Por ello, la Fundación Piel Sana de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) ha impulsado la adaptación de GPC sobre los principales tumores cutáneos,

formando parte del proyecto *Libro Blanco del Cáncer Cutáneo*.

El objetivo de esta guía es adaptar a nuestro medio un conjunto de recomendaciones, basadas en la mejor evidencia posible, que ayuden en la toma de decisiones en el manejo de los pacientes con carcinoma basocelular.

Material y métodos

Al existir GPC previas, se optó por adaptarlas, empleando el método ADAPTE. El resumen de los pasos empleados está disponible como material suplementario^{3,4} (material suplementario, apartado 1).

Los paneles se seleccionaron atendiendo a la experiencia en el tratamiento de estos tumores y en el interés en participar en la GPC entre los miembros del Grupo Español de Dermato-Oncología y Cirugía (GEDOC) de la AEDV. Todos los panelistas declararon sus conflictos de intereses antes de iniciar su participación.

En el documento de alcance y objetivos se estableció como objetivo de la guía aportar indicaciones sobre

aspectos controvertidos del diagnóstico, los tratamientos médicos y quirúrgicos y el seguimiento de estos pacientes (material suplementario, apartado 2). El ámbito asistencial de la GPC es la asistencia dermatológica en España, siendo los usuarios diana los dermatólogos. Se excluyeron del ámbito de la GPC la prevención del carcinoma basocelular y los pacientes con síndromes de tumores múltiples.

En los pasos siguientes, y siguiendo el método ADAPTE, se resumió el proceso de atención y se formularon preguntas clínicas relevantes para cada uno de los pasos del algoritmo (material suplementario, apartado 3). Las preguntas más relevantes se seleccionaron mediante consenso en una reunión presencial en la sede de la AEDV en octubre de 2016. Paralelamente las guías fueron buscadas en páginas web o en fuentes u organizaciones específicas y en las que se dedican a recopilarlas, elaborarlas o difundirlas, además de las principales academias de dermatología o cáncer (p.ej., *National Guidelines Clearinghouse*, *Guidelines International Network*, *Guíasalud*, *Institute for Clinical Systems Improvement*, *NICE*, *New Zealand Guidelines Group*, *Scottish Guidelines Network*, *Cochrane Library*, *British Academy of Dermatology*, *American Academy of Dermatology*, *European Academy of Dermatology*, *National Comprehensive Cancer Network*). Las guías fueron posteriormente revisadas y evaluadas por su calidad metodológica empleando el instrumento AGREE II⁵. Se seleccionaron para su consulta las GPC con mejores resultados.

A partir de esta información se generaron las recomendaciones. En ellas se mantuvo la referencia a la fuente original. Las extracciones, el nivel de evidencia y el grado de fuerza de la recomendación empleando los niveles del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford se realizaron siempre por pares⁶.

Una vez finalizado el borrador, las recomendaciones se publicaron en la web de la AEDV (<https://aedv.es/revision-de-las-recomendaciones-de-la-gpc-basocelular/>) y se sometieron a revisión externa, siendo solicitada la revisión a todos los miembros de la AEDV, miembros del GEDOC, oncólogos e industria farmacéutica con interés en el tema. Las objeciones de los revisores fueron consideradas por los panelistas y, si se consideraron adecuadas, aplicadas a la GPC.

Resultados

Las guías con calidad más alta según las puntuaciones y cuyos objetivos estaban alineados con el alcance y objetivos planteados fueron cuatro: *British Association of Dermatologists* (BAD), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *European Dermatology Forum* (EDF) y *European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV). La guía de la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) y la del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), pese a tener puntuaciones altas de calidad, fueron descartadas por estar dirigidas a atención primaria u otros especialistas y no dar respuesta a las preguntas planteadas.

En los siguientes apartados se describen las preguntas clínicas planteadas y las recomendaciones de la GPC. El documento completo de la GPC, que incluye la discusión de cada pregunta, está disponible como material suplementario (material suplementario, apartado 4).

Apartado 1. Reintervención vs observación en carcinoma basocelular con márgenes afectos

Pregunta 1. En pacientes con carcinoma basocelular con afectación de bordes quirúrgicos ¿la reintervención quirúrgica comparada con la observación disminuye la probabilidad de recidiva?

Resumen de la evidencia

La afectación de márgenes de exéresis se asocia a una mayor tasa de recurrencia tras la cirugía, sobre todo en tumores que afectan la región centrofacial, subtipos histológicos de alto riesgo (morfeiforme, micronodular, infiltrante) y cuando el margen afectado es el profundo⁷⁻¹⁴. *Nivel de evidencia: 2a.*

Recomendaciones

Se recomienda volver a tratar los carcinomas basocelulares extirpados de manera incompleta, sobre todo si existe afectación de la zona media facial, si el margen profundo se encuentra afecto, si se han empleado colgajos locales o injertos en el cierre del defecto quirúrgico, o si el subtipo histológico es de alto riesgo. La modalidad terapéutica de elección es la cirugía convencional o la cirugía micrográfica de Mohs (especialmente indicada si se cumplen los supuestos previamente mencionados). Así mismo, podría valorarse la revisión clínica en tumores pequeños no agresivos localizados en el tronco. *Fuerza de la recomendación: B.*

Apartado 2. Radioterapia vs. reintervención en carcinoma basocelular con márgenes afectos

Pregunta 2. En pacientes con carcinoma basocelular con afectación de márgenes quirúrgicos ¿la radioterapia coadyuvante comparada con la reintervención quirúrgica disminuye la probabilidad de recidiva?

Resumen de la evidencia

No existen estudios que comparen la reintervención con la radioterapia coadyuvante en carcinoma basocelular con afectación de márgenes quirúrgicos. Las guías recomiendan como primera opción la reintervención quirúrgica, reservándose la radioterapia para los pacientes no candidatos a cirugía (contraindicación, problemas quirúrgicos o rechazo por el paciente)¹⁵⁻¹⁸. *Nivel de evidencia: 4.*

Recomendaciones

Se recomienda reservar la radioterapia para los pacientes con carcinoma basocelular con afectación de márgenes de exéresis no candidatos a reintervención quirúrgica. *Fuerza de la recomendación: C.*

Apartado 3. Cirugía vs tratamientos no quirúrgicos en carcinoma basocelular de bajo riesgo

Pregunta 3. En pacientes con carcinoma basocelular de bajo riesgo ¿los tratamientos no quirúrgicos comparados con la cirugía influyen en la probabilidad de recidiva?

Tabla 1 Criterios de riesgo

	Bajo riesgo	Alto riesgo
<i>Criterios clínicos</i>		
Localización/Tamaño	Área L < 20 mm	Área L > 20 mm
	Área M < 10 mm	Área M > 10 mm
	Área H < 6 mm	Área H > 6 mm
Bordes	Bien delimitados	Mal delimitados
	Primario vs recurrente	Primario
Inmunosupresión	No	Sí
Radioterapia previa	No	Sí
<i>Criterios patológicos</i>		
Subtipo	Nodular/ Superficial	Esclerodermiforme, basoescamoso, esclerosante, infiltrativo, micronodular
Invasión perineural	No	Sí

Área H: región centrofacial, párpados, cejas, piel periorbitaria, nariz, labios, mentón, mandibular, preauricular, retroauricular, pabellón auricular, sien, genitales, manos y pies. Área L: tronco y extremidades. Área M: mejillas, frente, cuero cabelludo y cuello.

Resumen de la evidencia

Las tasas de recidiva son menores con cirugía convencional frente a los tratamientos no quirúrgicos, por lo que estos tratamientos conservadores deberían reservarse para los casos no subsidiarios de cirugía¹⁹⁻²¹. La electrocoagulación y curetaje puede ser útil como tratamiento en carcinomas basocelulares de bajo riesgo, con menor porcentaje de persistencia tumoral en los carcinomas localizados en tronco y extremidades (*nivel de evidencia: 4*)²²⁻²⁶. Igualmente, la criocirugía puede ser una buena opción terapéutica en carcinomas basocelulares de bajo riesgo (*nivel de evidencia: 3b*)²⁷⁻³³. El tratamiento ablativo con láser CO₂ y curetaje estaría especialmente indicado en carcinomas basocelulares de bajo riesgo cuando son de gran tamaño o múltiples (*nivel de evidencia: 4*)³⁴. Imiquimod es útil en carcinomas basocelulares de bajo riesgo, fundamentalmente los superficiales, y en menor medida los nodulares (*nivel de evidencia: 1b*)^{35,36}. Asimismo, la terapia fotodinámica resulta útil en carcinomas basocelulares superficiales, presentando mayor tasa de recidiva en carcinomas basocelulares nodulares (*nivel de evidencia: 1b*)³⁷⁻⁴². El tratamiento con 5-fluorouracilo podría ser otra opción terapéutica, si bien no existe suficiente evidencia para apoyar su uso (*nivel de evidencia: 4*).

Recomendaciones

Los tratamientos no quirúrgicos son una buena opción para el manejo del carcinoma basocelular de bajo riesgo cuando la cirugía no es posible (en la tabla 1 se resumen los criterios de riesgo). La electrocoagulación y curetaje es útil en tumores de bajo riesgo, sobre todo localizados en tronco y extremidades (*fuerza de la recomendación: C*). Igualmente la criocirugía se puede utilizar en carcinomas basocelulares

de bajo riesgo (*fuerza de la recomendación: B*). El tratamiento con láser y curetaje se puede emplear en los casos de gran tamaño o cuando hay múltiples carcinomas (*fuerza de la recomendación: C*). Imiquimod es una buena opción terapéutica en carcinomas basocelulares superficiales (*fuerza de la recomendación: A*) y puede ser útil en los nodulares (*fuerza de la recomendación: C*). La terapia fotodinámica es igualmente útil en el tratamiento del carcinoma basocelular superficial (*fuerza de la recomendación: A*) y en menor medida en el nodular (*fuerza de la recomendación: B*). El uso de 5-fluorouracilo también podría ser útil en el tratamiento del carcinoma basocelular de bajo riesgo (*fuerza de la recomendación: C*).

Apartado 4. Efectividad de la cirugía de Mohs

Pregunta 4. En pacientes con carcinoma basocelular de alto riesgo ¿la cirugía de Mohs en comparación con la cirugía convencional disminuye la probabilidad de recidiva?

Resumen de la evidencia

La cirugía micrográfica de Mohs tiene tasas de recurrencia menores que la cirugía convencional en tumores recurrentes (*1b*). Los datos en tumores primarios son más dudosos. La cirugía de Mohs estaría especialmente indicada en tumores de alto riesgo, sobre todo los localizados en región facial⁴³⁻⁴⁹. *Nivel de evidencia: 1b*.

Recomendaciones

La cirugía micrográfica de Mohs es el tratamiento más adecuado en los carcinomas basocelulares de alto riesgo, sobre todo los localizados en la región facial, y recurrentes. *Fuerza de la recomendación: A*.

Apartado 5. Riesgo asociado a la inmunosupresión

Pregunta 5. En pacientes inmunodeprimidos con carcinoma basocelular de bajo riesgo ¿el tratamiento quirúrgico en comparación con el tratamiento no quirúrgico influye en la probabilidad de recidiva?

Resumen de la evidencia

No existen datos concluyentes que nos permitan afirmar que los carcinomas basocelulares en pacientes inmunodeprimidos sean de mayor riesgo que en inmunocompetentes, ni hay estudios que comparen el tratamiento quirúrgico con el tratamiento conservador en estos pacientes. Sin embargo, en las guías de la *British Association of Dermatology* y del *National Comprehensive Cancer Network* la inmunosupresión se considera un factor de mal pronóstico por sí misma⁵⁰⁻⁵². *Nivel de evidencia: 5*.

Recomendaciones

En pacientes inmunodeprimidos los carcinomas basocelulares podrían tener un carácter más agresivo, por lo que se recomienda como primera opción siempre la cirugía, relegando los tratamientos conservadores a los casos no subsidiarios de tratamiento quirúrgico. *Fuerza de la recomendación: D*.

Apartado 6. Vismodegib vs. radioterapia en carcinoma basocelular localmente avanzado

Pregunta 6. En pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado ¿el tratamiento con vismodegib en comparación con la radioterapia produce alguna mejoría de la supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad?

Resumen de la evidencia

No existen estudios que comparen vismodegib con la radioterapia en el tratamiento del carcinoma basocelular localmente avanzado en cuanto a resultados en supervivencia (global o libre de enfermedad). Los ensayos clínicos de vismodegib recogen a pacientes con carcinoma basocelular que ya han sido tratados previamente con radioterapia o en los que se consideró la radioterapia como contraindicada o inapropiada (hipersensibilidad a radioterapia [p ej., síndrome de Golin], limitaciones por localización tumoral o dosis acumuladas de radioterapia previa)⁵³⁻⁵⁷. *Nivel de evidencia: 5.*

Recomendaciones

Vismodegib es un tratamiento eficaz en carcinomas basocelulares localmente avanzados o metastásicos. Su uso debe limitarse a aquellos casos en que el paciente no es candidato a cirugía, ya sea por inoperabilidad, por múltiples recurrencias o por morbilidad quirúrgica anticipada (mutilación mayor, defecto funcional y/o cosmético no tolerado por el paciente). *Fuerza de la recomendación: D.*

Apartado 7. Vismodegib en neoadyuvancia

Pregunta 7. En pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado e inoperable por complejidad quirúrgica ¿el tratamiento neoadyuvante con vismodegib en comparación con la radioterapia permite un rescate quirúrgico, o una reducción del escalón de complejidad de la cirugía que haga viable la intervención?

Resumen de la evidencia

No existen estudios que comparen vismodegib con radioterapia en términos de disminución de complejidad quirúrgica. Algunos estudios sugieren que vismodegib podría ser útil en neoadyuvancia, reduciendo el tamaño tumoral y permitiendo un rescate quirúrgico del tumor⁵⁸⁻⁶⁰. *Nivel de evidencia: 4.*

Recomendaciones

Los casos de carcinoma basocelular localmente avanzado en los que resulte difícil el tratamiento quirúrgico del tumor, el tratamiento con vismodegib durante algunos meses podría disminuir el tamaño tumoral y permitir así un abordaje quirúrgico. *Fuerza de la recomendación: C.*

Apartado 8. Seguimiento protocolizado o a demanda para diagnóstico precoz de recidiva

Pregunta 8. En pacientes con carcinoma basocelular de alto riesgo ¿el seguimiento protocolizado en comparación con el

seguimiento a demanda del paciente facilita un diagnóstico precoz en caso de recidiva?

Resumen de la evidencia

No existen estudios que comparen el seguimiento protocolizado frente a las revisiones a demanda en pacientes con carcinoma basocelular de alto grado, ni se ha establecido consenso sobre la frecuencia, la periodicidad ni la duración total del tiempo de seguimiento. Sin embargo, en las diferentes guías se recomienda la vigilancia a largo plazo de estos pacientes (sobre todo en pacientes con lesiones recurrentes, múltiples y de alto riesgo), con revisiones cada 6-12 meses durante los primeros 3-5 años, pudiéndose espaciar posteriormente si no aparece otro tumor cutáneo en ese periodo. Idealmente, en algunas guías se recomiendan revisiones anuales de por vida^{61,62}. *Nivel de evidencia: 5.*

Recomendaciones

En los pacientes con carcinoma basocelular de alto riesgo, lesiones recurrentes o múltiples se recomienda el seguimiento cada 6-12 meses durante los primeros 3-5 años, pudiéndose espaciar posteriormente. *Fuerza de la recomendación: D.*

Apartado 9. Seguimiento protocolizado vs. alta y seguimiento a demanda en carcinoma basocelular de bajo riesgo

Pregunta 9. En pacientes con carcinoma basocelular de bajo riesgo ¿el seguimiento protocolizado en comparación con el alta y seguimiento a demanda facilita un diagnóstico precoz en caso de recidiva?

Resumen de la evidencia

No existen estudios que comparen el seguimiento protocolizado frente a las revisiones a demanda o el control anual en pacientes con carcinoma basocelular de bajo grado. El riesgo de recidiva en pacientes con carcinoma basocelular de bajo riesgo adecuadamente tratado es bajo. Sin embargo, los pacientes con carcinoma basocelular presentan un mayor riesgo de desarrollar nuevos tumores cutáneos, y este riesgo es mayor a corto plazo (*nivel de evidencia: 2a*). Por este motivo, lo ideal sería el seguimiento periódico de todos los pacientes con carcinoma basocelular al menos una vez al año (*nivel de evidencia: 5*)⁶¹⁻⁶⁴.

Recomendaciones

Se recomienda establecer al menos una visita de seguimiento para aconsejar al paciente sobre las medidas de fotoprotección, naturaleza del tumor y riesgo de que se desarrollen nuevas lesiones. Si fuera posible, se recomienda la vigilancia periódica anual en los pacientes con carcinoma basocelular de bajo riesgo. *Fuerza de la recomendación: D.*

Apartado 10. Seguimiento tras técnicas no quirúrgicas en carcinoma basocelular de bajo riesgo

Pregunta 10. En pacientes con carcinoma basocelular de bajo riesgo tratado con técnicas no quirúrgicas

(electrocoagulación y curetaje, criocirugía, láser CO₂, imiquimod, terapia fotodinámica o 5-fluorouracilo) ¿el seguimiento protocolizado en comparación con la consulta a demanda del paciente facilita un diagnóstico precoz en caso de recidiva?

Resumen de la evidencia

No hay estudios que comparen el seguimiento protocolizado con la consulta a demanda del paciente en cuanto al diagnóstico precoz en caso de recidiva. Hay que tener en cuenta que los tratamientos no quirúrgicos se van a emplear fundamentalmente en carcinomas basocelulares de bajo riesgo, si bien estas modalidades terapéuticas presentan tasas de recurrencia mayores que la cirugía convencional^{65,66}. *Nivel de evidencia: 5*

Recomendaciones

Al no existir evidencia suficiente que respalde un protocolo de seguimiento en estos casos, extrapolaríamos las recomendaciones de seguimiento de los carcinomas basocelulares de bajo riesgo. *Fuerza de la recomendación: D.*

Apartado 11. Seguimiento de pacientes para la detección de nuevos carcinomas

Pregunta 11. En pacientes con diagnóstico previo de carcinoma basocelular ¿el seguimiento protocolizado en comparación con la consulta a criterio del paciente facilita un diagnóstico precoz en caso de nuevos carcinomas basocelulares?

Resumen de la evidencia

Todos los pacientes con carcinoma basocelular presentan un mayor riesgo de desarrollar nuevos carcinomas basocelulares, carcinomas epidermoides y melanoma, y este riesgo es mayor en los primeros 3-5 años (*nivel de evidencia: 2a*). El número de basocelulares previos es el mejor predictor de riesgo de nuevos basocelulares (*nivel de evidencia: 1b*). Por este motivo, algunos expertos recomiendan el seguimiento periódico de todos los pacientes con carcinoma basocelular al menos una vez al año (*nivel de evidencia: 5*)^{63,67-80}.

Recomendaciones

Se recomienda establecer al menos una visita de seguimiento para aconsejar al paciente sobre medidas de fotoprotección, explicar el riesgo de que se desarrollen nuevas lesiones y la importancia de la autovigilancia. Si el sistema de salud lo permite, se recomienda la vigilancia periódica en los pacientes con carcinoma basocelular, con una periodicidad al menos anual. *Fuerza de la recomendación: D.*

Discusión

La GPC adaptada a partir de otras guías recientes nos ofrece una ayuda para la toma de decisiones en el ámbito dermatológico.

Las ventajas principales de este estudio es haber utilizado un método reproducible y estricto, haber aplicado los hallazgos a nuestro entorno y haber sido revisada antes de su publicación por revisores multidisciplinares.

Podría considerarse una limitación el hecho de que los panelistas de la guía sean todos dermatólogos. Lo hemos hecho así porque el documento de objetivos limitaba la GPC al uso dermatológico, las GPC originales son multidisciplinares y los borradores de la GPC se han sometido a revisión externa multidisciplinar.

El mantenimiento de la vigencia de las recomendaciones exige una revisión del contenido en los próximos 3 años.

Como en cualquier guía, estas recomendaciones no son de obligado cumplimiento, sino que deben aplicarse de forma flexible, atendiendo a la disponibilidad local de recursos, a la experiencia del médico y a las preferencias del paciente.

Financiación

El libro blanco del cáncer de la AEDV ha sido financiado íntegramente por la Fundación Piel Sana AEDV. En su elaboración no han participado empresas externas ni la industria farmacéutica (salvo en la posibilidad de hacer una revisión externa [Roche Pharma] como otras partes interesadas).

Conflicto de intereses

A. Ruiz-de-Casas y P. Redondo-Bellón han impartido charlas remuneradas para laboratorios Roche. I. Palacios-Álvarez ha impartido charlas renumeradas para laboratorios Roche e IFC. El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

La presente guía forma parte del *Libro Blanco del Cáncer Cutáneo* de la Fundación Piel Sana de la AEDV.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.ad.2019.07.006

Bibliografía

1. Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin cancer incidence and mortality in Spain: A systematic review and meta-analysis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:318–28.
2. Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A, Gilaberte Y, Fernández-Crehuet P, Husein-ElAhmed H, et al. Outpatient Dermatological Diagnoses in Spain: Results From the National DIADERM Random Sampling Project. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109:416–23.
3. Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N.º 2007/02-01.
4. Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, Brouwers M, Browman GP, Graham ID, et al. Guideline adaptation: An approach to enhance

- efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ Qual Saf.* 2011;20:228–36.
5. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol.* 2010;63:1308–11.
 6. Oxford Centre for Evidence-based Medicine — Levels of Evidence (March 2009) [consultado 21 Jun 2018]. Disponible en: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
 7. Nagore E, Grau C, Molinero J, Fortea JM. Positive margins in basal cell carcinoma: Relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:167–70.
 8. De Silva SP, Dellon AL. Recurrence rate of positive margin basal cell carcinoma: Results of a five-year prospective study. *J Surg Oncol.* 1985;28:72–4.
 9. Park AJ, Strick M, Watson JD. Basal cell carcinomas: Do they need to be followed up? *J R Coll Surg Edinb.* 1994;39:109–11.
 10. Sei JF. Excision limits and reoperation in cutaneous carcinoma. *Ann Dermatol Venereol.* 1997;124:421–6.
 11. Wilson AW, Howsam G, Santhanam V, Macpherson D, Grant J, Pratt CA, et al. Surgical management of incompletely excised basal cell carcinomas of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004;42:311–4.
 12. Boulinguez S, Grison-Tabone C, Lamant L, Valmary S, Viraben R, Bonnetblanc JM, et al. Histological evolution of recurrent basal cell carcinoma and therapeutic implications for incompletely excised lesions. *Br J Dermatol.* 2004;151:623–6.
 13. Robinson JK, Fisher SG. Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection. *Arch Dermatol.* 2000;136:24–1318.
 14. Bielek HC, Kirsner RS, Reyes BA, Garland LD. The use of Mohs micrographic surgery for determination of residual tumor in incompletely excised basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26 5 Pt 1:754–6.
 15. Liu FF, Maki E, Warde P, Payne D, Fitzpatrick P. A management approach to incompletely excised basal cell carcinomas of skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20:423–8.
 16. Caccialanza M, Piccinno R, Grammatica A. Radiotherapy of recurrent basal and squamous cell skin carcinomas: A study of 249 retreated carcinomas in 229 patients. *Eur J Dermatol.* 2001;11:25–8.
 17. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Marmol V, Peris K, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol.* 2014;24:312–29.
 18. Jackson JE, Dickie GJ, Wiltshire KL, Keller J, Tripcony L, Poulsen MG, et al. Radiotherapy for perineural invasion in cutaneous head and neck carcinomas: Toward a risk-adapted treatment approach. *Head Neck.* 2009;31:604–10.
 19. Walker P, Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment. *Australas J Dermatol.* 2006;47:1–12.
 20. Marchac D, Papadopoulos O, Dupont G. Curative and aesthetic results of surgical treatment of 138 basal-cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol.* 1982;8:379–87.
 21. Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. Do basal cell carcinomas recur after complete conventional surgical excision? *Br J Plast Surg.* 2005;58:795–805.
 22. Barlow JO, Zalla MJ, Kyle A, DiClaudio DJ, Lim KK, Yiannias JA. Treatment of basal cell carcinoma with curettage alone. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:1039–45.
 23. Spiller WF, Spiller RF. Treatment of basal cell epithelioma by curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11:808–14.
 24. Kopf AW, Bart RS, Schragger D, Lazar M, Popkin GL. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1977;113:439–43.
 25. Carlson KC, Connolly SM, Winkelmann RK. Basal cell carcinoma on the lower extremity. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20:258–9.
 26. Suhge d'Aubermont PC, Bennett RG. Failure of curettage and electrodesiccation for removal of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 1984;120:1456–60.
 27. Kokoszka A, Scheinfeld N. Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2003;29:566–71.
 28. Bernardeau K, Derancourt C, Cambie M, Salmon-Ehr V, Morel M, Cavenelle F, et al. Cryosurgery of basal cell carcinoma: A study of 358 patients. *Ann Dermatol Venereol.* 2000;127:175–9.
 29. Kuflik EG, Gage AA. The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:1002–4.
 30. Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg.* 2004;30:297–300.
 31. Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kessler ME, White JE, Goodwin P. Treatment of basal-cell carcinoma: Comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol.* 1986;37:33–4.
 32. Jaramillo-Ayerbe F. Cryosurgery in difficult to treat basal cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 2000;39:223–9.
 33. Tuppurainen K. Cryotherapy for eyelid and periorcular basal cell carcinomas: outcome in 166 cases over an 8-year period. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1995;233:205–8.
 34. Nouri K, Chang A, Trent JT, Jimenez GP. Ultrapulse CO₂ used for the successful treatment of basal cell carcinomas found in patients with basal cell nevus syndrome. *Dermatol Surg.* 2002;28:287–90.
 35. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: Results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:722–33.
 36. Vanaclocha F, Dauden E, Badia X, Guillen C, Conejo Mir J, Sainz de los Terreros M, et al. Cost-effectiveness of treatment of superficial basal cell carcinoma: Surgical excision vs. imiquimod 5% cream. *Br J Dermatol.* 2007;156:769–71.
 37. Rhodes LE, de Rie M, Enström Y, Groves R, Morken T, Goulden V, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma. Results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol.* 2004;140:17–23.
 38. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, et al. Five year follow-up of a randomized, prospective trial of methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2007;143:1131–6.
 39. de Haas ER, de Vijlder HC, Sterenborg HJ, Neumann HA, Robinson DJ. Fractionated aminolevulinic acid-photodynamic therapy provides additional evidence for the use of PDT for non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:426–30.
 40. Mosterd K, Thissen MRTM, Nelemans P, Kelleners-Smeets NW, Janssen RL, Broekhof KG, et al. Fractionated 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy vs. surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: Results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;159:864–70.
 41. Szeimies R, Ibbotson S, Murrell D, Rubel D, Frambach Y, de Berker D, et al. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8–20 mm), with a 12-month followup. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:1302–11.
 42. Berroeta L, Clark C, Dawe RS, Ibbotson SH, Fleming CJ. A randomized study of minimal curettage followed by topical pho-

- todynamic therapy compared with surgical excision for low risk nodular BCC. *Br J Dermatol.* 2007;157:401-3.
43. Rowe DE, Carroll RJ Jr, Day CL. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: Implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15:315-28.
 44. Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D. The Australian Mohs database, part II: Periocular basal cell carcinoma outcome at 5-year follow-up. *Ophthalmology.* 2004;111:631-6.
 45. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:452-7.
 46. Smeets NW, Kuijpers DI, Nelemans P, Ostertag JU, Verhaegh ME, Krekels GA, et al. Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face: Results of a retrospective study and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2004;151:141-7.
 47. Wennberg AM, Larkö O, Stenquist B. Five-year results of Mohs' micrographic surgery for aggressive facial basal cell carcinoma in Sweden. *Acta Derm Venereol.* 1999;79:370-2.
 48. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: A prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol.* 2008;9:1149-56.
 49. Van Loo E, Mosterd K, Krekels GAM, Roozeboom MH, Ostertag JU, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer.* 2014;50:3011-20.
 50. Kanitakis J, Alhaj-Ibrahim L, Euvrard S, Claudy A. Basal cell carcinomas developing in solid organ transplant recipients: Clinicopathologic study of 176 cases. *Arch Dermatol.* 2003;139:1133-7.
 51. Harwood CA, Proby CM, McGregor JM, Sheaff MT, Leigh IM, Cerio R. Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: A retrospective case-control series. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:290-300.
 52. Lott DG, Manz R, Koch C, Lorenz RR. Aggressive behavior of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2010;90:683-7.
 53. Ficha técnica de vismodegib [consultado 25 May 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es/ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/002602/WC500146817.pdf.
 54. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366:2171-9.
 55. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:1021-6.
 56. Chang AL, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day BM, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:60-9.
 57. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): A pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:729-36.
 58. Ally MS, Aasi S, Wysong A, Teng C, Anderson E, Bailey-Healy I, et al. An investigator-initiated open-label clinical trial of vismodegib as a neoadjuvant to surgery for high-risk basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:904-11.e1.
 59. Kwon GP, Ally MS, Bailey-Healy I, Oro AE, Kim J, Chang AL, et al. Update to an open-label clinical trial of vismodegib as neoadjuvant before surgery for high-risk basal cell carcinoma (BCC). *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:213-5.
 60. Ching JA, Curtis HL, Braue JA, Kudchadkar RR, Mendoza TI, Messina JL, et al. The impact of neoadjuvant hedgehog inhibitor therapy on the surgical treatment of extensive basal cell carcinoma. *Ann Plast Surg.* 2015;74 Suppl 4:S193-7.
 61. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas part 2: Curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991;14:720-6.
 62. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: Implications for patient follow up. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15:315-28.
 63. Smedinga H, Verkouteren JAC, Steyerberg EW, Hofman A, Nijsten T, Vergouwe Y. Occurrence of metachronous basal cell carcinomas: A prognostic model. *Br J Dermatol.* 2017;177:1113-21.
 64. Park AJ, Strick M, Watson JD. Basal cell carcinomas: Do they need to be followed up? *J R Coll Surg Edinb.* 1994;39:109-11.
 65. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guideline for Treatment of Basal Cell Skin Cancer [consultado 16 May 2017]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc/pdf.
 66. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: Treatment delivery and current indications — actinic keratoses Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:536-44.
 67. 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;136:1524-30.
 68. Levi F, Randimbison L, Maspoli M, Te VC, La Vecchia C. High incidence of second basal cell skin cancers. *Int J Cancer.* 2006;119:1505-7.
 69. Kiiski V, de Vries E, Flohil SC, Bijl MJ, Hofman A, Stricker BH, et al. Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 2010;146:848-55.
 70. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. *JAMA.* 1992;267:10-3305.
 71. Flohil SC, Koljenović S, de Haas ER, Overbeek LI, de Vries E, Nijsten T. Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in the Netherlands. *Br J Dermatol.* 2011;165:874-81.
 72. Robinson JK. Follow-up and prevention (basal cell carcinoma). En: Miller SJ, Maloney ME, editores. *Cutaneous Oncology Pathophysiology, Diagnosis and Management.* Malden, MA: Blackwell Science; 1998. p. 695-8.
 73. Ramachandran S, Rajaratnam R, Smith AG, Lear JT, Strange RC. Patients with both basal and squamous cell carcinomas are at a lower risk of further basal cell carcinomas than patients with only a basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:247-51.
 74. Flohil SC, van der Leest RJ, Arends LR, de Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49:2365-75.
 75. Ramachandran S, Fryer AA, Smith AG, Lear JT, Bowers B, Griffiths CE, et al. Basal cell carcinoma. *Cancer.* 2000;89:1012-8.
 76. Ramachandran S, Fryer AA, Smith A, Lear J, Bowers B, Jones PW, et al. Cutaneous basal cell carcinomas: Distinct host factors are associated with the development of tumors on the trunk and head and neck. *Cancer.* 2001;92:354-8.
 77. Lovatt TJ, Lear JT, Bastrilles J, Wong C, Griffiths CE, Samarasinghe V, et al. Associations between ultraviolet radiation, basal cell carcinoma site and histology, host characteristics, and rate

- of development of further tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52 3 Pt 1:468–73.
78. Verkouteren JA, Smedinga H, Steyerberg EW, Hofman A, Nijsten T. Predicting the risk of a second basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2015;135:2649–56.
79. Van Iersel CA, van de Velden HV, Kusters CD, Spauwen PH, Blokx WA, Kiemeneij LA, et al. Prognostic factors for a subsequent basal cell carcinoma: Implications for follow up. *Br J Dermatol.* 2005;153:1078–80.
80. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008;159:35–48.



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DOCUMENTO DE CONSENSO

Guía de práctica clínica de melanoma de la Academia Española de Dermatología y Venereología



R. Botella-Estrada^{a,b,*}, A. Boada-García^c, C. Carrera-Álvarez^d,
M. Fernández-Figueras^e, M. González-Cao^f, D. Moreno-Ramírez^g, E. Nagore^h,
L. Ríos-Bucetaⁱ, J.L. Rodríguez-Peralto^j, E. Samaniego-González^k,
A. Tejera-Vaquero^l, F. Vélchez-Márquez^m, M.A. Descalzo-Gallegoⁿ e I. García-Dovalⁿ

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^b Departamento de Medicina, Universitat de València, Valencia, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital Clínic, Barcelona, España

^e Área de Anatomía Patológica, Hospital Universitario General de Cataluña-Quirón Salud, Barcelona, España

^f Translational Cancer Research Unit, Instituto Oncológico Dr. Rosell, Hospital Universitario Dexeus, Barcelona, España

^g Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^h Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

ⁱ Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^j Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^k Servicio de Dermatología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

^l Instituto Dermatológico GlobalDerm, Palma del Río, Córdoba, España

^m Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

ⁿ Unidad de Investigación, Fundación Piel Sana, Academia Española de Dermatología y Venereología, Madrid, España

Recibido el 28 de junio de 2020; aceptado el 4 de julio de 2020

Disponible en Internet el 25 de julio de 2020

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Guía de práctica
clínica;
Terapéutica;
Diagnóstico

Resumen El diagnóstico y tratamiento del melanoma en atención especializada es un campo en el que se han producido numerosos cambios. El objetivo de esta guía es ofrecer a los dermatólogos españoles una referencia para resolver las dudas clínicas más frecuentes basándose en la evidencia actual. Para la realización de esta guía se escogió a miembros del Grupo Español de Dermato-Oncología y Cirugía con experiencia en el tratamiento de estos tumores y con interés en participar en la elaboración de la guía. Se hizo una adaptación de las guías de práctica clínica existentes mediante el método ADAPTE: inicialmente se resumió el proceso de atención y se elaboraron las preguntas clínicas relevantes. Se seleccionaron las guías mejor puntuadas mediante el instrumento AGREE II, realizando la búsqueda de las respuestas en dichas guías y elaborando las recomendaciones. Finalmente se sometió la guía a revisión externa. La guía

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rbotellaes@gmail.com (R. Botella-Estrada).

se estructuró a partir de 21 preguntas clínicas que fueron seleccionadas por su relevancia, dado que se centran en aspectos que pueden plantear decisiones difíciles en el manejo del melanoma, y se han respondido empleando la evidencia obtenida de las mejores guías existentes. Entre las limitaciones de esta guía merece reseñarse que la evidencia es escasa para responder a algunas preguntas. En algunos aspectos el cambio es rápido y exige una actualización frecuente de la guía. Esta guía responde a preguntas habituales sobre el manejo del melanoma en la práctica clínica diaria, sirviendo a los dermatólogos como referencia en la toma de decisiones, siempre teniendo presente los recursos y preferencias del paciente.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Melanoma;
Practice guideline;
Therapeutics;
Diagnosis

Clinical Practice Guideline on Melanoma From the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV)

Abstract Specialist approaches to the diagnosis and treatment of melanoma have undergone many changes. This guideline aims to provide Spanish dermatologists with evidence-based information for resolving the most common doubts that arise in clinical practice. Members of the Spanish Oncologic Dermatology and Surgery Group (GEDOC) with experience treating melanoma were invited to participate in drafting the guideline. The group developed a new guideline on the basis of existing ones, using the ADAPTE collaboration process, first summarizing the care process and posing relevant clinical questions, then selecting guidelines with the best scores according to the AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) tool. Finally, the group searched the selected guidelines for answers to the clinical questions, drafted recommendations, and sent them for external review. The guideline is structured around 21 clinical questions chosen for their relevance to issues that make clinical decisions about the management of melanoma difficult. Evidence from existing guidelines was used to answer the questions. A limitation of this guide derives from the scarce evidence available for answering some questions. Moreover, some areas are changing rapidly, so recommendations must be updated often. The present guideline offers answers to clinical questions about the routine management of melanoma in clinical practice and provides dermatologists with a reference to guide decisions, taking into consideration the resources available and patient preferences.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los tumores cutáneos son muy frecuentes en nuestro medio y suponen un importante problema de salud pública. La tasa de incidencia global cruda del melanoma en España es de 8,82 (IC 95%: 7,59-10,04)/100.000 personas-año y es probable que esté aumentando¹. El melanoma, por su incidencia y pronóstico, es el tumor cutáneo que ocasiona una mayor mortalidad: 2,17 casos por 100.000 personas-año¹. El diagnóstico y tratamiento del melanoma supone una importante carga de trabajo para los dermatólogos y el sistema de salud².

Existen numerosas alternativas terapéuticas para el melanoma, algunas de ellas nuevas, con variabilidad en la práctica clínica, con efectividad y riesgo de acontecimientos adversos variables y con grandes diferencias de coste según el tratamiento aplicado. Estos factores hacen más compleja la toma de decisiones clínicas.

Existen guías de práctica clínica para el cuidado del melanoma, pero en contextos diferentes y con una cobertura parcial de los problemas que los dermatólogos han identificado como principales.

Por ello, la Fundación Piel Sana de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), ha impulsado la

adaptación de guías de práctica clínica (GPC) sobre los principales tumores cutáneos, formando parte del proyecto *Libro blanco del cáncer cutáneo*.

El objetivo de esta guía es adaptar a nuestro medio un conjunto de recomendaciones, basadas en la mejor evidencia posible, que ayuden en la toma de decisiones en el manejo de los pacientes con melanoma.

Material y métodos

Al existir GPC previas se optó por adaptarlas, empleando el método ADAPTE³. El resumen de los pasos empleados está disponible como material suplementario (material suplementario-apartado 1).

Los paneles se seleccionaron atendiendo a su experiencia en el tratamiento de estos tumores e interés en participar en la GPC, entre los miembros del Grupo Español de Dermatología y Cirugía de la AEDV (GEDOC). Todos los panelistas declararon sus conflictos de intereses antes de iniciar su participación y los resultados se incluyen en el apartado de conflicto de intereses.

En el documento de alcance y objetivos se estableció como objetivo de la guía el aportar indicaciones sobre aspectos controvertidos del diagnóstico, los tratamientos médicos

y quirúrgicos y el seguimiento de estos pacientes (material suplementario-apartado 2). El ámbito asistencial de la GPC es la asistencia dermatológica en España, siendo los usuarios diana los dermatólogos. Se excluyó del ámbito de la GPC la prevención del melanoma.

En los pasos siguientes, y siguiendo el método ADAPTE, se resumió el proceso de atención y se formularon preguntas clínicas relevantes para cada uno de los pasos del algoritmo (material suplementario-apartado 3). Las preguntas más relevantes se seleccionaron mediante consenso. Paralelamente las guías fueron buscadas en páginas web o en fuentes u organizaciones específicas, como aquellas que se dedican a recopilarlas, elaborarlas o difundirlas, además de las principales academias de dermatología o cáncer (como por ejemplo *National Guidelines Clearinghouse*, *Guidelines International Network*, *Guiasalud*, *Institute for Clinical Systems Improvement*, *NICE*, *New Zealand Guidelines Group*, *Scottish Guidelines Network*, *Cochrane Library*, *British Academy of Dermatology*, *American Academy of Dermatology*, *European Academy of Dermatology*, *NCCN*). Se adjunta como material suplementario (apartado 4) la estrategia de búsqueda y la fecha (última revisión: septiembre de 2019). Las guías fueron posteriormente revisadas y evaluadas por su calidad metodológica empleando el instrumento AGREE II⁴. Se seleccionaron para su consulta las GPC con mejores resultados.

Las preguntas que hacen referencia a un estadio se basan en la clasificación AJCC, 7.^a edición, pues es la empleada en los artículos fuente.

A partir de esta información se generaron las recomendaciones. En ellas se mantuvo la referencia a la fuente original. Las extracciones, el nivel de evidencia y el grado de fuerza de la recomendación empleando los niveles del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford se realizaron siempre por pares⁵.

Una vez finalizado el borrador de las recomendaciones se publicaron en la web de la AEDV y se sometieron a revisión externa, siendo solicitada la revisión de todos los miembros de la AEDV, miembros del GEDOC, oncólogos, asociaciones de pacientes e industria farmacéutica con interés en el tema. Las objeciones de los revisores fueron consideradas por los panelistas y, si se consideraron adecuadas, aplicadas a la GPC.

Resultados

Las guías con calidad más alta según las puntuaciones y cuyos objetivos estaban alineados con el alcance y objetivos planteados se describen en el material suplementario (apartado 3).

En las siguientes secciones se describen las preguntas clínicas planteadas y las recomendaciones de la GPC.

Bloque 1. Diagnóstico molecular

Pregunta 1. ¿Las nuevas técnicas de biología molecular (como la hibridación *in situ* por fluorescencia o la hibridación genómica comparada) mejoran la fiabilidad diagnóstica de melanoma en pacientes con proliferaciones melanocíticas atípicas/spitzoides/*borderline* o de significado biológico incierto?

Resumen de la evidencia

En algunas neoplasias pigmentarias el diagnóstico de certeza es muy difícil o imposible. Las guías clínicas de la AAD y de la NCCN americanas^{6,7} consideran que a fecha actual las técnicas diagnósticas citogenéticas se deben considerar un recurso complementario en investigación, nunca de forma rutinaria en el diagnóstico de melanoma, porque los resultados de estas técnicas se asocian con el pronóstico, pero no se ha demostrado adecuadamente su utilidad diagnóstica.

Nivel de evidencia: 4.

Recomendaciones

Fuerza de la recomendación: C.

Pregunta 1. Sugerimos que en situaciones de alta incertidumbre (tumores “borderline” o de comportamiento incierto), las técnicas citogenéticas pueden ser de ayuda. Sin embargo, su valor diagnóstico se considera incierto. Sugerimos que deben usarse de forma individualizada, juntamente con la evaluación clínico-patológica y preferiblemente su interpretación debe ser consensuada entre expertos.

Pregunta 2. ¿Los perfiles de expresión genética permiten una mejor clasificación en grupos de riesgo de progresión a los pacientes con melanoma en estadio I-II de la AJCC 2017? ¿Sus resultados pueden modificar la actitud terapéutica?

Resumen de la evidencia

A fecha actual las guías de melanoma revisadas⁶⁻⁹ no recomiendan su uso de forma rutinaria para estratificar el riesgo de progresión, ni tampoco se ha establecido en quiénes, en qué momento, ni en qué tipo de perfil genético serían aplicables^{6,7}. No existe suficiente evidencia científica sobre su validez y valor diagnóstico como para recomendar su uso en la práctica clínica. Su utilización fundamental es en el contexto de estudios de investigación o ensayos clínicos. No se ha evaluado el impacto psicológico negativo de la clasificación de mal pronóstico.

Nivel de evidencia: 2b.

Recomendaciones

No recomendamos el uso de perfiles de expresión genética como parte rutinaria de la estadificación de melanoma, puesto que no existe suficiente evidencia científica sobre su utilidad.

Fuerza de la recomendación: B.

Bloque 2. Biopsia y tratamiento quirúrgico del tumor primario

Pregunta 3. Ante un paciente con una lesión pigmentada en la zona facial o acral, donde la exéresis completa puede conllevar alteraciones estéticas o funcionales, la biopsia escisional comparada con la incisional (huso, biopsia en sacabocados) y comparada con la biopsia por afeitado, ¿ofrece un diagnóstico correcto en un porcentaje mayor de casos?

Resumen de la evidencia

Tanto la biopsia incisional como el afeitado ofrecen peor fiabilidad que la biopsia escisional en el diagnóstico del melanoma¹⁰.

Nivel de evidencia: 2b.

Recomendaciones

Sugerimos emplear la biopsia escisional para la confirmación histológica del melanoma. Sin embargo, en lesiones grandes localizadas en zonas como la cara o las partes acras, donde esta puede conllevar alteraciones estéticas o funcionales importantes, se puede emplear una biopsia parcial, conociendo las limitaciones que esta ofrece para el diagnóstico correcto del melanoma^{6,7,9}.

Fuerza de la recomendación: B.

Pregunta 4. Ante un paciente con sospecha de melanoma, la biopsia incisional/parcial comparada con la biopsia escisional ¿empeora la supervivencia?

Resumen de la evidencia

Múltiples estudios han demostrado que la realización de una biopsia parcial no empeora la supervivencia en el melanoma^{7,9,10}.

Nivel de evidencia: 2b.

Recomendaciones

Sugerimos emplear la biopsia escisional para la confirmación del diagnóstico del melanoma y como primer tratamiento del tumor primario. Sin embargo, en algunas circunstancias como tumores grandes en la cara o en las partes acras la biopsia escisional puede conllevar grandes defectos quirúrgicos que obliguen al desplazamiento del tejido circundante o la cobertura mediante un injerto. En estos casos se puede emplear una biopsia incisional para la confirmación diagnóstica. Se ha demostrado que la realización de esta no se relaciona con un empeoramiento de la supervivencia o con un mayor riesgo de metástasis^{7,9}.

Fuerza de la recomendación: B.

Pregunta 5. En pacientes a los que se les ha diagnosticado histológicamente un melanoma *in situ* (estadio 0), la extirpación de un margen de 10 mm frente a otro de 5 mm ¿disminuye el porcentaje de recurrencias locales?

Resumen de la evidencia

No existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen los resultados de una extirpación con márgenes de 5 mm vs. 10 mm en los casos de melanoma *in situ*. La recomendación de la extirpación con 5 mm de márgenes en los casos de melanoma *in situ* fue basada en un consenso de expertos, aunque algunos trabajos posteriores sugieren que esta podría ser válida. Sin embargo, los márgenes de 5 mm podrían no ser adecuados en algunos contextos clínicos^{7,9,10}.

Nivel de evidencia: 5.

Recomendaciones

En la mayoría de los melanomas *in situ* recomendamos la extirpación con un margen de 5 mm, que es suficiente para garantizar un correcto control local. Sin embargo, en algunas situaciones clínicas, en especial en los lentigos malignos de cabeza, sugerimos emplear un margen mayor o cirugía con control de márgenes si es posible.

Fuerza de la recomendación: D.

Bloque 3. Tratamiento del lentigo maligno

Pregunta 6. En pacientes a los que se les ha diagnosticado histológicamente un lentigo maligno la extirpación de un margen de 10 mm frente a un margen de 5 mm, frente a la realización de cirugía con control de márgenes al ¿consigue una menor tasa de recidivas locales?

Resumen de la evidencia

Si bien no hay ensayos clínicos controlados aleatorizados que comparen los diferentes procedimientos quirúrgicos para el tratamiento del lentigo maligno (LM), múltiples estudios de las guías revisadas^{6,7,10} sugieren que:

Para LM grandes pueden ser necesarios márgenes > 5 mm para obtener márgenes histológicamente negativos debido a la extensión subclínica.

La cirugía con control de márgenes al microscopio presenta mejores porcentajes de curación y recidivas menos frecuentes con respecto a la cirugía convencional.

Las recomendaciones de extirpación están basadas en márgenes clínicos medidos por el cirujano, no en márgenes histológicos medidos por el patólogo.

Nivel de evidencia: 4.

Recomendaciones

Si se realiza exéresis convencional sugerimos emplear, cuando sea posible, márgenes de más de 5 mm (hasta 10 mm).

Siempre que sea posible sugerimos usar técnicas que permitan una valoración histológica exhaustiva de los márgenes: la escisión seriada con cortes permanentes incluidos en parafina o cirugía de Mohs.

Recomendamos el estudio de la pieza central del tumor en cortes permanentes para la identificación y estadificación apropiada de un potencial componente invasivo.

Fuerza de la recomendación: C.

Pregunta 7. En pacientes a los que se les ha diagnosticado histológicamente un lentigo maligno y en los que la cirugía no es una opción adecuada, el tratamiento con radioterapia frente al tratamiento con imiquimod frente al tratamiento con crioterapia frente a la observación ¿qué resultados ofrecen en cuanto a supervivencia?

Resumen de la evidencia

Solo existe un ensayo clínico aleatorizado que compara el imiquimod en monoterapia vs. combinado con tazaroteno al 0,1% en gel. Las lesiones fueron extirpadas tras el estudio,

por lo que no se puede tener información sobre la curación clínica. Con las mismas limitaciones, en un estudio fase II los pacientes que obtuvieron curación histológica con imiquimod fueron el 37%.

La revisión sistemática de Read et al.¹¹ describe porcentajes de recurrencia en torno al 13% con radioterapia (datos obtenidos de estudios observacionales retrospectivos), en torno al 25% con imiquimod y al 35% con láser (los estudios prospectivos existentes describen un 100% de recurrencias en el tratamiento con láser). No se incluyeron datos sobre el uso de crioterapia. En general, la validez de la evidencia es pobre.

Nivel de evidencia: 4.

Recomendaciones

Siempre que sea posible sugerimos emplear el tratamiento quirúrgico. Cuando este no sea factible la radioterapia o el imiquimod son opciones a discutir, aunque parecen asociarse con porcentajes más elevados de recurrencias que obliga a un seguimiento más estrecho. El láser parece ofrecer resultados peores.

Los datos sobre crioterapia y láser son escasos, convirtiéndolos en opciones poco recomendables.

En LM grandes, pacientes muy ancianos, con comorbilidades, en los que un tratamiento intensivo sería inapropiado, puede ser adecuada la observación clínica. Si en el seguimiento se detectan cambios clínicos o dermatoscópicos significativos debe realizarse una biopsia de las áreas sospechosas para confirmar enfermedad invasiva.

Fuerza de la recomendación: C.

Bloque 4. Pruebas de estadificación y seguimiento

Pregunta 8. En pacientes a los que se les ha diagnosticado un melanoma, la realización de pruebas de imagen y/o de laboratorio frente a la exploración clínica y anamnesis, ¿se traduce en un aumento de la supervivencia global?

Resumen de la evidencia

Las pruebas complementarias son útiles para la detección precoz de las metástasis clínicamente ocultas, sobre todo a partir del estadio III, siendo especialmente relevantes para una correcta estadificación y un tratamiento sistémico adecuado precoz. No se ha demostrado que esto incida directamente en una mejora de la supervivencia de los pacientes, y hay que tener en cuenta la proporción de falsos positivos.

Nivel de evidencia: 2a.

Recomendaciones

En estadios iniciales (I-II) recomendamos que la realización de pruebas complementarias debe estar guiada por signos y síntomas que hagan sospechar metástasis. En estadios avanzados se recomienda la realización de pruebas complementarias para estadificar correctamente y llevar a cabo el tratamiento adecuado.

Fuerza de la recomendación: B

Pregunta 9. En pacientes diagnosticados y tratados por un melanoma, que se encuentran en seguimiento, la realización

de pruebas de imagen y/o de laboratorio frente a la autoexploración y la exploración clínica durante las visitas de seguimiento, ¿se traduce en un aumento de la supervivencia global?

Resumen de la evidencia

La realización rutinaria de pruebas complementarias en el paciente con melanoma puede no resultar coste-efectiva en estadios iniciales. Sin embargo, algunos estudios han demostrado una mayor supervivencia en pacientes con metástasis diagnosticadas en fase asintomática cuando son subsidiarias de un tratamiento temprano con intención curativa (menos carga tumoral o tumor resecable quirúrgicamente). Los estudios sobre esta pregunta son previos a la introducción de la adyuvancia

Nivel de evidencia: 2a.

Recomendaciones

En estadios iniciales se recomienda el seguimiento periódico del paciente con una correcta exploración física y anamnesis dirigida a detectar posibles síntomas de metástasis. La realización de pruebas de imagen y de laboratorio podrían resultar más útiles a partir del estadio IIB. Fuerza de la recomendación: B.

En pacientes con ganglio centinela positivo con micro-metástasis, a los que no se les practica el vaciamiento ganglionar, recomendamos la realización de ecografía ganglionar periódica. Fuerza de la recomendación: A.

En la tabla 1 se describen los seguimientos propuestos por las distintas guías.

Pregunta 10. En pacientes a los que se les extirpó un melanoma hace 5 o más años y que posteriormente no han desarrollado metástasis, el seguimiento por parte del dermatólogo frente al seguimiento por el médico de atención primaria frente a la autoexploración, ¿mejora la detección precoz de un segundo melanoma o la detección de recidivas?

Resumen de la evidencia

La probabilidad de desarrollar recurrencias tras el diagnóstico de melanoma generalmente desciende con el paso del tiempo (sin alcanzar nunca cero), apareciendo más precozmente en estadios más avanzados. Esta probabilidad es más alta durante los primeros 3 años, desciende ostensiblemente a los 5 años y es mucho menor a partir de los 10 años.

Por otro lado, el riesgo de desarrollar un segundo melanoma oscila entre el 2% y el 10%. Suelen aparecer durante los primeros años tras el diagnóstico del primer melanoma, aunque hay casos reportados a más de 30 años, siendo mayor el riesgo en pacientes con nevus displásicos o antecedentes familiares de melanoma.

Nivel de evidencia: 5.

Recomendaciones

Sugerimos realizar un seguimiento estrecho de los pacientes durante los primeros 5 años tras el diagnóstico para la detección de las recaídas y hasta los 10 años para el diagnóstico

Tabla 1 Pruebas complementarias basales y durante el seguimiento. Recomendaciones de las guías

Estadio	NCCN ⁶	AAD ⁷	Alemana ⁹	Australiana ¹⁰
0	No recomendado, salvo síntomas específicos	No recomendado, salvo síntomas específicos	No recomendado, salvo síntomas específicos	No recomendado, salvo síntomas específicos
IA IB			Ecografía ganglionar + analítica con S100 basal y en seguimiento	
IIA IIB		Plantear pruebas de imagen conjuntamente con oncología médica (PET-TC, TC o RMN) Las pruebas de imagen se pueden emplear en el seguimiento durante 3-5 años No se recomiendan pruebas de laboratorio	Ecografía ganglionar + S100 + PET-TC. Basal y en seguimiento RMN craneal y LDH a partir de IIC	
IIC III	TC tóracoabdominopélvica con contraste o PET-TC. RMN cerebral a partir de estadio IIIC Niveles de LDH en estadio IV para estadificación			PET-TC + RMN cerebral + S100 si adenopatías palpables Añadir LDH a partir de estadio IV
IV				

de segundos melanomas. El intervalo del seguimiento dependerá del estadio inicial y riesgos individuales del paciente. Por encima de los 10 años del diagnóstico sugerimos un cribado anual por parte del dermatólogo, salvo en casos de mayor riesgo, donde la periodicidad dependerá del perfil de riesgo (piel clara, múltiples nevus melanocíticos, síndrome del nevus displásico, melanoma familiar).

Fuerza de la recomendación: D.

Bloque 5. Ganglio centinela y linfadenectomía

Pregunta 11. En pacientes con un melanoma con un espesor de Breslow < 0,8 mm la realización de la biopsia del ganglio centinela (BSGC) frente a la observación ¿mejora la supervivencia global?

Resumen de la evidencia

No existen estudios que analicen el impacto de la BSGC sobre la supervivencia global o libre de enfermedad del paciente con melanoma primario con un espesor de Breslow inferior a 0,8 mm

Nivel de evidencia: 5

Recomendaciones

En pacientes con melanoma primario con espesor de Breslow inferior a 0,8 mm y sin otros criterios patológicos de alto riesgo no debe recomendarse la realización de BSGC^{6,7,10,12}.

En pacientes con melanoma primario con espesor de Breslow inferior a 0,8 mm sugerimos la realización de la BSGC si además existen otros criterios patológicos de alto riesgo en el tumor primario (ulceración, alto índice mitótico [$> 2/\text{mm}^2$], invasión linfovascular, Clark IV-V)^{6,7,12}.

Fuerza de la recomendación: D.

Pregunta 12. En pacientes con ganglio centinela positivo la realización de una linfadenectomía del área de drenaje linfático frente al seguimiento del paciente con ecografías periódicas ¿mejora la supervivencia global?

Resumen de la evidencia

El impacto de la disección ganglionar inmediata, en pacientes con metástasis en la BSGC, ha sido estudiado en 2 ensayos clínicos, el *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-II*¹³ y el DeCOG-SLT¹⁴, que no han demostrado que la disección ganglionar del paciente con BSGC positiva mejore la supervivencia frente al seguimiento periódico

mediante ecografía ganglionar y disección completa en el momento en que se identifica alguna metástasis ganglionar. En estos estudios se ha descrito una mayor frecuencia de secuelas, principalmente linfedema, en los grupos de pacientes sometidos a disección inmediata frente a los pacientes sometidos a observación ecográfica posterior a una BSGC positiva.

Además, ambos ensayos han demostrado que entre el 75% al 88% de las disecciones inmediatas que se realizan no identifican metástasis ganglionares adicionales^{13,14}.

Nivel de evidencia: 1b.

Recomendaciones

En aquellos pacientes con metástasis de bajo riesgo (carga tumoral en el ganglio centinela inferior o igual a 1 mm) recomendamos sustituir la disección ganglionar inmediata por el seguimiento ecográfico de la región ganglionar afectada y disección diferida en el momento en que se detecte una metástasis^{13,14}.

Fuerza de la recomendación: A.

Pregunta 13. En pacientes con afectación metastásica ganglionar la información patológica sobre el número de ganglios afectados, tamaño del depósito metastásico y localización de la metástasis en el ganglio ¿ofrece información pronóstica relevante y debería recogerse en el informe histológico?

Resumen de la evidencia

En pacientes con metástasis ganglionar de melanoma la carga tumoral en los ganglios ha sido identificada como un factor predictor de supervivencia libre de recurrencia y supervivencia específica por melanoma. En este sentido, la última edición de la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer* mantiene la afectación ganglionar (N) como un componente fundamental en la estadificación y pronóstico de estos pacientes¹⁵.

Otros factores patológicos, como la afectación ganglionar extracapsular, continúan siendo de interés para la toma de decisiones en cuanto a la necesidad de radioterapia adyuvante⁶.

Nivel de evidencia: 2a.

Recomendaciones

En pacientes sometidos a BSGC recomendamos que el informe anatomopatológico describa la región ganglionar intervenida, el número de ganglios metastásicos, el número de ganglios no metastásicos, las dimensiones máximas del implante tumoral en el ganglio (medida en mm), la localización de la metástasis en el ganglio linfático y la presencia de extensión extracapsular. El informe anatomopatológico debe diferenciar con claridad los ganglios centinela de los ganglios secundarios o no centinela, en el caso de que se extraigan.

En pacientes sometidos a disección ganglionar recomendamos que el informe anatomopatológico incluya la región ganglionar intervenida, el número de ganglios metastásicos, el número de ganglios no metastásicos, la presencia

de conglomerado metastásico y la presencia de afectación extracapsular.

Fuerza de la recomendación: B.

Pregunta 14. En pacientes con enfermedad cutánea regional (satelitosis, metástasis en tránsito) en el momento del diagnóstico o durante el seguimiento, la realización de la biopsia del ganglio centinela frente a observación, ¿mejora la supervivencia global?

Resumen de la evidencia

No existen estudios que demuestren beneficio sobre la supervivencia global ni sobre el control regional de la enfermedad mediante la realización de BSGC en pacientes con melanoma y presencia de satelitosis o enfermedad en tránsito.

La BSGC en este contexto ofrece una posible reestabilización del paciente, con un valor pronóstico, pero sin repercusión terapéutica.

Nivel de evidencia: 5.

Recomendaciones

En pacientes con satelitosis o enfermedad en tránsito reseables no recomendamos de forma rutinaria la realización de BSGC, porque no mejora la supervivencia del paciente ni modifica la decisión terapéutica en la mayoría de los pacientes.

Fuerza de la recomendación: D.

Bloque 6. Tratamiento adyuvante

Pregunta 15. En pacientes con melanoma de alto riesgo (estadios IIB, IIC o III/IV tras exéresis de metástasis y ausencia de enfermedad objetivable) la administración de tratamiento adyuvante con interferón a dosis altas ¿mejora la supervivencia global?

Resumen de la evidencia

Un meta-análisis a partir de 17 ensayos clínicos publicados con el interferón- α en adyuvancia en pacientes con melanoma en estadio II y III ha demostrado un aumento en la supervivencia global (SG) frente a la observación (HR = 0,91, 95% IC: 0,85-0,97, $p = 0,003$; número necesario para tratar (NNT): 35 pacientes, 95% CI: 21 a 108, para prevenir 1 muerte en 5 años)¹⁶. Sin embargo, la mejoría en la SG no se ha podido confirmar en todos los estudios y el tratamiento con interferón lleva asociado una considerable toxicidad.

Nivel de evidencia: 1b.

Recomendaciones

Considerando la eficacia que han demostrado los inhibidores de los puntos de control inmunitario (IPI) y los inhibidores de BRAF más MEK en los ensayos clínicos publicados en el tratamiento adyuvante del melanoma, sugerimos no considerar el interferón- α como una alternativa en este ámbito.

Fuerza de la recomendación: A.

Pregunta 16. En pacientes con melanomas de alto riesgo (estadios IIB, IIC o III/IV tras exéresis de metástasis y ausencia de enfermedad objetivable), el tratamiento adyuvante con IPI (anti-CTLA4, anti-PD1) frente a la observación ¿mejora la supervivencia global?

Resumen de la evidencia

Ipilimumab a dosis altas (10 mg/kg, cada 3 semanas, 4 dosis, seguido de una dosis de mantenimiento cada 3 meses hasta un máximo de 3 años) ha demostrado una mejoría en la supervivencia global frente a placebo (a 5 años: 65% vs. 54%, HR = 0,72 [0,58-0,88], $p = 0,001$) en pacientes en estadios IIIA > 1 mm, IIIB/C, sin enfermedad en tránsito (basado en criterios de la 7.ª edición de la clasificación del melanoma AJCC)¹⁷.

Los ensayos realizados hasta el momento con fármacos anti-PD-1, nivolumab y pembrolizumab, en adyuvancia, han demostrado una mejoría estadísticamente significativa de la SLE frente a ipilimumab y frente a placebo, respectivamente. Los efectos secundarios severos aparecieron con menor frecuencia con nivolumab. No se han publicado los datos de supervivencia global, aunque este no era un objetivo principal del ensayo^{18,19}.

Nivel de evidencia: 1b.

Recomendaciones

No existen por el momento datos que demuestren una ventaja en la supervivencia global con el tratamiento adyuvante con fármacos anti-PD-1, aunque probablemente, como se ha comentado en los ensayos pivotaes, se precise de un mayor tiempo de seguimiento para determinar este aspecto^{18,19}. A pesar de ello, la mejor supervivencia libre de enfermedad, junto con la menor toxicidad frente a ipilimumab, permite recomendar a los fármacos anti-PD-1 como tratamiento adyuvante del melanoma cuando se opte por fármacos IPI. Nivolumab y pembrolizumab se consideran opciones adecuadas para el tratamiento adyuvante del melanoma con afectación ganglionar^{6,10}. La evidencia sería de nivel 1 y la fuerza de la recomendación A para los estadios IIIB y IIIC, tanto con nivolumab como con pembrolizumab^{6,10}. La recomendación sería la misma para los pacientes con estadio IIIA con metástasis ganglionares > 1 mm (incluidos en el ensayo de pembrolizumab, KEYNOTE-054¹⁸), y aquellos con metástasis a distancia (estadio IV), siempre que se haya realizado una resección con márgenes libres (incluidos en el ensayo de nivolumab Chek Mate 238¹⁹)^{6,10}. A estos podría sumarse, con un nivel de evidencia menor y una fuerza de recomendación menor, los pacientes con enfermedad en tránsito extirpable.

Fuerza de la recomendación: A.

Pregunta 17. En pacientes con melanomas de alto riesgo (estadios IIB, IIC o III/IV tras exéresis de metástasis y ausencia de enfermedad objetivable), el tratamiento adyuvante con terapias dirigidas anti-BRAF frente a la observación, ¿mejora la supervivencia global?

Resumen de la evidencia

El tratamiento combinado con los inhibidores de BRAF y MEK, dabrafenib y trametinib, ha demostrado un aumento en la SG frente a placebo en pacientes con melanoma con mutación BRAF V600E o V600K en estadio IIIA con metástasis > 1 mm, IIIB y IIIC. Con una mediana de seguimiento de 2,8 años, el porcentaje de supervivencia global a 3 años fue del 86% en el grupo con tratamiento combinado y del 77% en el grupo placebo (HR = 0,57; IC 95%: 0,42-0,79, $p = 0,0006$)²⁰. Sin embargo, esta diferencia no fue significativa al no alcanzar el límite estadístico preespecificado de $p = 0,000019$.

Nivel de evidencia: 1b.

Recomendaciones

Tomando como referencia los grupos de pacientes incluidos en el ensayo COMBI-AD, del que derivan los datos sobre dabrafenib/trametinib en adyuvancia, la recomendación de la AEDV sería considerar este tratamiento para todos aquellos melanomas con la mutación BRAF V600 que se encuentran en el momento del diagnóstico o tras recurrencia en estadio III²⁰. Aunque en el ensayo del que se desprenden estos resultados solo se incluyeron pacientes con metástasis ganglionares mayores de 1 mm, este tratamiento se ha hecho extensivo a metástasis ganglionares de cualquier tamaño. Así mismo, esta recomendación podría extenderse a los pacientes con metástasis en tránsito completamente extirpadas.

Fuerza de la recomendación: A.

Pregunta 18. En pacientes a los que se les ha realizado una linfadenectomía terapéutica y tienen un alto riesgo de recidiva local (invasión extracapsular o ≥ 2 -4 ganglios según área o ≥ 3 -4 cm de diámetro mayor ganglionar según área), la administración de radioterapia adyuvante frente a la observación, ¿mejora la supervivencia global?

Resumen de la evidencia

En pacientes con melanoma y metástasis ganglionares en los que se ha realizado un vaciamiento ganglionar, pero se considera que presentan un alto riesgo de recurrencia ganglionar (≥ 1 ganglio parotídeo, ≥ 2 ganglios cervicales o axilares, ≥ 3 ganglios inguinales; ≥ 3 cm en los ganglios cervicales, ≥ 4 cm en los ganglios axilares o inguinales, o evidencia de extensión extracapsular), la radioterapia adyuvante de la cuenca de drenaje linfático no mejora la supervivencia global de los pacientes, aunque sí consigue una mejoría en el control local de la enfermedad (disminución estadísticamente significativa de las recurrencias ganglionares)²¹. Esta conclusión se basa en un estudio previo al empleo de la adyuvancia actual, por lo que podría ser modificada con el uso de esta.

Nivel de evidencia: 1b.

Recomendaciones

En pacientes con melanoma y metástasis ganglionares, que reúnan criterios de alto riesgo de recurrencia ganglionar tras la cirugía, sugerimos que la radioterapia adyuvante podría considerarse como una opción al haberse demostrado que

consigue una mejoría en el control local de la enfermedad²¹. En todos los casos debe valorarse la morbilidad asociada a la radioterapia, principalmente en términos de fibrosis y edema de miembros, más importante en el caso de las extremidades inferiores cuando se administra radioterapia en la zona de la ingle^{6,9,10}.

Fuerza de la recomendación: A.

Bloque 7. Tratamiento de la enfermedad locorregional y tratamiento quirúrgico de la enfermedad diseminada regional y/o a distancia

Pregunta 19. En pacientes con enfermedad diseminada regional (satelitosis, metástasis en tránsito) el tratamiento con cirugía, perfusión aislada de miembro, electroquimioterapia, radioterapia, IL2 intralesional, imiquimod, terapia de virus oncolíticos, rosa Bengala o tratamiento sistémico frente a observación, ¿mejora la supervivencia global?, ¿mejora la calidad de vida del paciente?

Resumen de la evidencia

Ninguna opción terapéutica local ha demostrado mejorar la supervivencia global de los pacientes con melanoma. Tampoco existen evidencias que hayan evaluado la calidad de vida de los pacientes. En general, se prefiere la extirpación de las lesiones de metástasis en tránsito o satelitosis cuando esto es posible. Además, pueden ser tratadas con una gran variedad de posibilidades terapéuticas.

Nivel de evidencia: 2 b.

Recomendaciones

En presencia de satelitosis o metástasis en tránsito, recomendamos extirparlas con márgenes libres cuando sea posible. En caso contrario existen diversas técnicas a tener en cuenta en el tratamiento, como la perfusión de miembro aislado, el tratamiento intralesional (interleukina 2, BCG, rosa de Bengala, T-VEC), la inmunoterapia local tópica (imiquimod, difenciprona), radioterapia, ablación local (láser CO₂), electroquimioterapia o crioterapia. En presencia de múltiples lesiones se pueden considerar las terapias sistémicas.

Fuerza de la recomendación: B.

Pregunta 20. En pacientes con melanomas en estadios III o IV la extirpación de las metástasis ¿mejora la supervivencia global?, ¿mejora la calidad de vida del paciente?

Resumen de la evidencia

En general existe consenso en la extirpación linfática radical en caso de aparición de metástasis en la cadena ganglionar para un control regional de la enfermedad y con una intención curativa. De igual forma, en presencia de metástasis aisladas u oligometástasis se prefiere la escisión quirúrgica de las mismas frente a la observación.

Nivel de evidencia: 4.

Recomendaciones

En presencia de metástasis linfáticas o viscerales, incluidas las metástasis cerebrales, recomendamos considerar su extirpación en caso de que sean únicas o varias, siempre que sean accesibles quirúrgicamente.

Fuerza de la recomendación: C.

Bloque 8. Tratamiento médico de la enfermedad metastásica

Pregunta 21. En melanomas en estadios III y IV no quirúrgicos los tratamientos con fármacos IPI (anti-CTLA4, anti-PD1) y las terapias dirigidas anti-BRAF ¿mejoran la supervivencia global?

Resumen de la evidencia

El tratamiento con fármacos IPI, tanto anti-CTLA4 (ipilimumab), anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), o combinaciones de ambos (nivolumab/ipilimumab), ha demostrado una mejoría en la SG de los pacientes con melanoma avanzado (estadio III no resecable o estadio IV) con independencia de si BRAF está o no mutado:

- Ipilimumab (3 mg/kg cada 3 semanas, 4 ciclos) frente a la vacuna peptídica gp100, mediana de SG 10,1 vs. 6,4 meses (HR: 0,66, p=0,003); ipilimumab (10 mg/kg) y dacarbazina (850 mg/m²) en las semanas 1, 4, 7 y 10, seguido solo por dacarbazina cada 3 semanas hasta la semana 22, frente a dacarbazina (850 mg/m²) en las mismas semanas, mediana de SG 11,2 vs. 9,1 meses, HR: 0,72, p < 0,001²²⁻²⁴.
- Nivolumab (3 mg/kg cada 2 semanas) frente a dacarbazina (1.000 mg/m² cada 3 semanas), mediana SG 37,5 vs. 11,2 meses, HR: 0,46 (IC 95%: 0,36-0,59), p < 0,001^{25,26}.
- Pembrolizumab (10 mg/kg cada 3 semanas) frente a ipilimumab (3 mg/kg cada 3 semanas, 4 ciclos), mediana de SG no alcanzada vs. 16 meses, HR: 0,68 (IC 95%: 0,53-0,86), p = 0,0008^{27,28}.
- Nivolumab/ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg junto con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, 4 dosis, seguido de nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas) frente a ipilimumab (3 mg/kg cada 3 semanas, 4 dosis), mediana de SG mayor de 60 meses y no alcanzada vs. 19,9 meses, HR: 0,54 (IC 95%: 0,44-0,67; p < 0,001)²⁹⁻³².
- Nivolumab (nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas) frente a ipilimumab (3 mg/kg cada 3 semanas, 4 dosis), mediana de SG 36,9 meses vs. 19,9 meses, HR: 0,65 (IC 95%: 0,53-0,79; p < 0,001)²⁹⁻³².

Las diferentes combinaciones de tratamiento ensayadas con un inhibidor de BRAF y un inhibidor de MEK (dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib, encorafenib/binimetinib) han demostrado un aumento en la SG en pacientes con melanoma BRAF mutado en fase avanzada (estadio III no resecable o estadio IV):

- Dabrafenib/trametinib frente a dabrafenib, mediana de SG 25,1 vs. 18,7 meses, HR: 0,71 (IC 95%: 0,55-0,92); p = 0,0107³³; dabrafenib/trametinib frente a vemurafenib

nib, mediana de SG no alcanzada vs. 17,2 meses, HR: 0,69 (IC 95%: 0,53-0,89), $p=0,005^{34}$.

- Vemurafenib/cobimetinib frente a vemurafenib, mediana de SG 22,3 vs. 17,4 meses, HR: 0,70 (IC 95%: 0,55-0,90), $p=0,005^{35}$.
- Encorafenib/binimetinib frente a vemurafenib, mediana de SG 33,6 vs. 16,9 meses, HR: 0,61 (IC 95%: 0,47-0,79), $p<0,0001^{36,37}$.

Nivel de evidencia: 1b.

Recomendaciones

En pacientes con melanoma sin mutación BRAF en fase avanzada (estadio III no resecable o estadio IV) recomendamos el tratamiento con uno de los fármacos anti-PD-1, nivolumab o pembrolizumab, o con la combinación nivolumab/ipilimumab^{6,10,38}.

En pacientes con melanoma avanzado, con BRAF mutado, recomendamos el tratamiento con una de las combinaciones disponibles de inhibidor de BRAF y MEK: dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib o encorafenib/binimetinib, o con uno de los fármacos anti-PD-1, nivolumab o pembrolizumab, o con la combinación nivolumab/ipilimumab. Los criterios para elegir una u otra clase de fármacos, anti-BRAF o IPI, no se han establecido, pero en general se prefiere iniciar con un fármaco anti-BRAF en aquellos pacientes con elevada carga tumoral en los que se necesita una respuesta rápida, dado el mayor tiempo que precisan los IPI para ejercer su efecto^{6,10,38}.

Fuerza de la recomendación: A.

Discusión

La GPC adaptada a partir de otras guías recientes nos ofrece una ayuda para la toma de decisiones en el ámbito dermatológico.

Las ventajas principales de este estudio es el haber utilizado un método reproducible y estricto, el aplicar los hallazgos a nuestro entorno y el haber sido revisada antes de su publicación por revisores multidisciplinares.

Podría considerarse una limitación el que los panelistas de la guía sean todos dermatólogos. Lo hemos hecho así porque el documento de objetivos limitaba la GPC al uso dermatológico, las GPC originales son multidisciplinares y los borradores de la GPC se han sometido a revisión externa multidisciplinar.

El mantenimiento de la vigencia de las recomendaciones exige una revisión del contenido en los próximos 3 años.

Como en cualquier guía, estas recomendaciones no son de obligado cumplimiento, sino que deben aplicarse de forma flexible, atendiendo a la disponibilidad local de recursos, la experiencia del médico y las preferencias del paciente.

Financiación

El *Libro blanco del cáncer cutáneo* de la AEDV ha sido financiado íntegramente por la Fundación Piel Sana AEDV. En su elaboración no han participado empresas externas ni la industria farmacéutica (salvo que se les ha ofrecido

la posibilidad de hacer una revisión externa, enviando sus comentarios como otras partes interesadas).

Agradecimientos

La presente guía forma parte del *Libro blanco del cáncer cutáneo* de la Fundación Piel Sana de la AEDV.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.ad.2020.07.003.

Bibliografía

1. Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin cancer incidence and mortality in Spain: A systematic review and meta-analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:318–28.
2. Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A, Gilaberte Y, Fernández-Crehuet P, Husein-ElAhmed H, et al. Outpatient dermatological diagnoses in Spain: Results from the national DIADERM random sampling project. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:416–23.
3. Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, Brouwers M, Browman GP, Graham ID, et al. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ Qual Saf*. 2011;20:228–36.
4. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:1308–11.
5. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine-Levels of evidence (March 2009); 2009.
6. Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, Barker C, Carson WE, Contreras C, et al. Cutaneous melanoma, version 2.2019 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17:367–402.
7. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:208–50.
8. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Wellington: Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group; 2008.
9. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11 Suppl 6:1–116, 1–26.
10. Cancer Council Australia Melanoma Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma. Sydney: Cancer Council Australia, 2019.
11. Read T, Noonan C, David M, Wagels M, Foote M, Schaidler H, et al. A systematic review of non-surgical treatments for lentigo maligna. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:748–53.
12. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, et al. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:356–77.

13. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376:2211–22.
14. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): A multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:757–67.
15. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:472–92.
16. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. CD008955.
17. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med*. 2016;375:1845–55.
18. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378:1789–801.
19. Weber J, Mandala M, del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1824–35.
20. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1813–23.
21. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1049–60.
22. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711–23.
23. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:1191–6.
24. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364:2517–26.
25. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: Three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol*. 2019;5:187–94.
26. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320–30.
27. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2521–32.
28. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390:1853–62.
29. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1480–92.
30. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373:23–34.
31. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381:1535–46.
32. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1345–56.
33. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: A multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:444–51.
34. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372:30–9.
35. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): Updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1248–60.
36. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1315–27.
37. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:603–15.
38. National Institute for Health and Care Excellence. Melanoma: Assessment and management. NICE guideline [NG14]. 2015.



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Precáncer cutáneo



C. Ferrándiz^{a,*}, J. Malveyh^b, C. Guillén^c, C. Ferrándiz-Pulido^d
y M. Fernández-Figueras^{a,d}

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitari de la Vall de Hebron, Barcelona, España

^d Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 26 de abril de 2016; aceptado el 28 de julio de 2016

Disponible en Internet el 20 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Precáncer cutáneo;
Queratosis actínica;
Enfermedad de
Bowen;
Evaluación;
Diagnóstico;
Tratamiento

KEYWORDS

Precancerous skin
lesions;
Actinic keratosis;
Bowen disease;
Evaluation;
Diagnosis;
Treatment

Resumen Bajo el término de precáncer cutáneo se han englobado tradicionalmente distintas entidades, clínica e histológicamente reconocibles, asociadas a un cierto riesgo de evolución a carcinoma escamoso cutáneo invasivo aunque en la actualidad se tiende a interpretarlas como carcinomas *in situ*. En este documento de consenso se abordan distintos aspectos de estas lesiones como son su evaluación a través de las características clínicas e, histopatológicas de las mismas, la evaluación inicial del paciente afecto, la identificación de los factores de riesgo para su desarrollo, los distintos métodos hoy día existentes para su estudio y diagnóstico así como las diferentes estrategias terapéuticas.

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Precancerous Skin Lesions

Abstract Certain clinically and histologically recognizable skin lesions with a degree of risk of progression to squamous cell carcinoma have been traditionally grouped as precancerous skin conditions but now tend to be classified as *in situ* carcinomas. This consensus statement discusses various aspects of these lesions: their evaluation by means of clinical and histopathologic features, the initial evaluation of the patient, the identification of risk factors for progression, and the diagnostic and treatment strategies available today.

© 2016 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cferrandiz.germanstrias@gencat.cat (C. Ferrándiz).

Concepto y entidades

Bajo el término de precáncer cutáneo se han englobado tradicionalmente distintas entidades, clínica e histológicamente reconocibles, asociadas a un cierto riesgo de evolución a carcinoma escamoso cutáneo invasivo. En la actualidad, se tiende a interpretarlas como carcinomas *in situ*, es decir, el estadio intraepidérmico de la neoplasia¹. Entre ellas se encuentran fundamentalmente las queratosis actínicas (QA) y la enfermedad de Bowen (EB). Otras muchas menos frecuentes son las queratosis arsenicales, las queratosis postirradiación ionizante y las debidas al alquitrán. Otras que no se considerarán por afectar a las mucosas y/o semimucosas y no a la piel son la leucoplasia, la eritroplasia y la queilitis actínica.

Queratosis actínicas

Introducción

Las QA son lesiones cutáneas muy frecuentes en la práctica clínica diaria. En nuestro país, se las considera entre uno de los 5 diagnósticos más frecuentes en las consultas dermatológicas². De hecho su prevalencia entre los pacientes españoles de 45 años o más que acuden a consultas externas de Dermatología se ha estimado recientemente en el estudio EPIQA en el 28,6%³. Además, si tenemos en cuenta la cada vez más prolongada esperanza de vida y los cambios de hábito de exposición solar, iniciados hace ya bastantes décadas, y la práctica cada vez más frecuente de deporte y actividades recreativas al aire libre, no cabe duda de que la incidencia y, consecuentemente, la prevalencia de esta enfermedad irán creciendo día a día en los próximos años y por ende lo hará también el cáncer cutáneo. No es de extrañar pues que el cáncer cutáneo no melanoma, incluyendo las QA, se haya convertido en un problema de salud pública, con el consiguiente coste económico para los sistemas nacionales de salud y la sociedad⁴.

Definición y nomenclatura

El término «queratosis actínica» puede ser considerado como una forma de carcinoma escamoso *in situ* de la piel. Sin embargo, algunos autores prefieren considerarla como una lesión precancerosa que representaría el primer paso de un continuo que se inicia como una displasia queratinocitaria del estrato basal epidérmico y que en su evolución podría acabar en un carcinoma escamoso invasivo (proceso de cancerización). Dicho de otro modo, sería el punto inicial del proceso de carcinogénesis de los queratinocitos epidérmicos, inducido por la radiación actínica, fundamentalmente por la radiación ultravioleta (RUV)⁵. En cualquier caso, no parece aconsejable, al menos en la comunicación con los pacientes, utilizar el término de carcinoma *in situ*. La finalidad no es otra que evitar la alarma y carga emocional y psicológica innecesaria que puede representar, para un paciente o sus familiares, el emplear la palabra carcinoma para describir una lesión que con casi toda seguridad vamos a curar de forma relativamente sencilla y cuyo potencial de convertirse en un tumor invasivo es realmente bajo.

Otros términos utilizados de forma sinónima para la QA son: queratosis solar, carcinoma escamoso *in situ* tipo QA,

neoplasia queratinocítica intraepidérmica y queratosis senil, si bien este último debe ser evitado⁶.

Identificación del paciente de riesgo

La principal causa de la QA es la exposición a la radiación no ionizante, principalmente la RUV, que induce directa (RUV-B) e indirectamente (RUV-A) mutaciones características en el ADN y el ARN de los queratinocitos epidérmicos a través de la formación de dímeros de ciclobutano y estrés fotooxidativo^{7,8}. Por tanto, la exposición solar crónica es su principal causa (más del 80% de las QA se localizan en áreas crónicamente expuestas al sol) y todos aquellos factores o variables que comportan una mayor exposición solar crónica o una mayor vulnerabilidad a la RUV o un defecto en la capacidad de reparar el ADN lesionado servirán para identificar al paciente de riesgo. Entre estos factores se encuentran⁹:

- Sujetos de edad avanzada, género masculino, con actividad profesional al aire libre (agricultores, pescadores navegantes...), actividad recreacional/deportiva al aire libre (tenis, golf...), que viven en países cálidos, en latitudes cercanas al ecuador y usuarios de fuentes artificiales de RUV, factores todo ellos que comportan una mayor exposición solar crónica.
- Sujetos con fenotipo cutáneo I o II que comporta una mayor vulnerabilidad a la RUV.
- Sujetos con síndromes genéticos caracterizados por alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN, inestabilidad cromosómica y fotosensibilidad (xeroderma pigmentosum, síndrome de Rothmund-Thomson etc.).
- También los pacientes inmunodeprimidos son considerados pacientes de riesgo, especialmente los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido que están crónicamente inmunodeprimidos como consecuencia de la terapia inmunosupresora para evitar el rechazo del órgano trasplantado.

Evaluación inicial del paciente con queratosis actínicas

Anamnesis. En la valoración inicial de un paciente con QA es importante, además de una anamnesis general, como con cualquier otra enfermedad, recoger una serie de datos que pueden tener importancia a la hora de diseñar una estrategia terapéutica y de seguimiento. Entre estos datos figuran¹⁰:

- Tratamientos previos realizados para conocer la eficacia y tolerancia a los mismos.
- Historia previa de cáncer cutáneo no melanoma.
- Hábito de exposición solar, durante el trabajo y/o de actividades de ocio al aire libre, uso de lámparas de rayos UVA.
- Tratamiento inmunosupresor que está o haya estado realizando por cualquier motivo.
- Sintomatología subjetiva (picor, dolor, quemazón...) acompañante.
- El motivo de la consulta (síntomas subjetivos, preocupación sobre el cáncer cutáneo, motivos cosméticos).
- Además, deberemos también realizar una anamnesis dirigida a identificar los signos de sospecha de evolución de una QA a un carcinoma escamoso invasivo¹⁰ y que aparecen resumidos en la tabla 1.

Tabla 1 Signos de sospecha de la evolución de una queratosis actínica a carcinoma escamoso invasivo

<p>Cuando aparece inflamada o indurada Diámetro mayor de 1-2 cm Presencia de sangrado Si experimenta un rápido crecimiento Aparición de ulceración Falta de respuesta al tratamiento (no responde al tratamiento o se produce una rápida recurrencia tras respuesta inicial)</p>

Exploración física. Ante un paciente con QA es preciso realizar:

1. Una exploración dermatológica completa, prestando especial atención a las zonas expuestas al sol (cara, calota craneal de pacientes calvos, orejas, escote, dorso de manos y antebrazos), ya que raramente el paciente presenta una única QA, siendo múltiples las lesiones en la mayoría de ellos. Además estos pacientes también tienen con mayor frecuencia otros tumores de la piel asociados a la exposición solar, incluyendo carcinomas basocelulares, carcinomas escamosos o melanoma⁶.
2. Será preciso una descripción detallada de la localización y tamaño de las lesiones, así como de la variedad clínica que se trate, pues no todos los tratamientos están indicados en todas las variedades y en todas las localizaciones.
3. Además, en la exploración deberá anotarse la presencia de signos de daño actínico crónico (telangiectasias, alteraciones de la pigmentación, elastosis, arrugas) cicatrices o áreas de hipopigmentación como resultado de tratamientos previos (crioterapia, cirugía, etc.), así como la presencia o no de un campo de cancerización evidente.

Evaluación de las queratosis actínicas

Características clínico/morfológicas de las queratosis actínicas (formas de presentación). Las QA suelen manifestarse como una mácula, pápula o placa, de superficie rasposa al tacto, del color de la piel o algo eritematosa, de tamaño entre pocos mm a 2-3 cm. Su número es variable (desde lesión única a múltiples lesiones) y habitualmente están localizadas en áreas de piel con signos de daño crónico actínico, como consecuencia de su exposición crónica al sol, como son la cara, la calota craneal de personas calvas, el escote, las orejas, el dorso de manos y antebrazos y el labio inferior (queilitis actínica). En general, no causan molestias subjetivas o estas son discretas, siendo este uno de los motivos de retraso en la consulta al dermatólogo.

Además de la forma clásica, se han descrito otras variedades de QA sobre la base de su apariencia clínico-patológica¹⁰.

- QA pigmentada: se trata de una mácula o pápula aplanada, hiperqueratósica de superficie hiperpigmentada o reticulada sin eritema asociado.
- QA liquenoide: similar a la forma clásica de QA pero con un pronunciado eritema rodeando la base de la lesión, que traduce la aparición de un infiltrado liquenoide subyacente a la QA.

- QA hipertrófica o hiperqueratósica: caracterizada por una pápula o placa con importante componente queratósico sobre una base inflamatoria que la hace fácilmente identificable. Con el tiempo, puede dar lugar a un cuerno cutáneo.
- QA atrófica: se manifiesta en forma de mácula eritematosa, ligeramente descamativa, mostrando en la histología una epidermis atrófica.

Diagnóstico de las queratosis actínicas.

Diagnóstico clínico y su precisión (grados de gravedad).

El diagnóstico de las QA es fundamentalmente clínico, basado en la exploración de la piel. La presentación clínica, descrita en el apartado anterior, y una historia con los factores de riesgo típicos constituyen los pilares diagnósticos⁶.

Para la valoración de la gravedad clínica individual de cada lesión se ha sugerido una escala en 3 grados¹¹:

- Grado I (leve): lesiones ligeramente palpables (se palpan mejor que se ven).
- Grado II (moderada): lesiones moderadamente gruesas y visibles (se palpan y se ven con facilidad).
- Grado III (severa): lesiones muy gruesas e hiperqueratósicas.

El diagnóstico clínico alcanza un valor predictivo positivo entre el 74 y el 94%¹².

En el diagnóstico diferencial hay que considerar al carcinoma escamoso invasivo, el carcinoma basocelular superficial, la EB, la poroqueratosis, las verrugas víricas, el lupus eritematoso cutáneo crónico discoide, el acantoma de células grandes, el lentigo senil y la queratosis seborreica. La variedad pigmentada debe diferenciarse del lentigo maligno y de la queratosis seborreica reticulada, siendo útil en estos menesteres la dermatoscopia, si bien en ocasiones hay que recurrir a la biopsia.

Diagnóstico histopatológico. Aunque el diagnóstico de las QA es fundamentalmente clínico, en algunas ocasiones requiere examen histopatológico, bien sea para descartar invasión dérmica y, por tanto, que se trate de un carcinoma escamoso invasivo, o bien para diferenciarlo de otras entidades.

Las QA se caracterizan microscópicamente por una proliferación intraepidérmica de queratinocitos atípicos con pérdida de polaridad, pleomorfismo, hiper cromasia nuclear y mitosis, características indistinguibles de las de los queratinocitos de los carcinomas escamosos invasivos, lo que hace que sean consideradas como carcinomas escamosos *in situ*. En función del grado de afectación intraepidérmica por la atipia queratinocítica, se distinguen 3 grados^{13,14} (fig. 1):

- a. Grado 1: limitada al tercio inferior de la epidermis.
- b. Grado 2: afecta a los 2 tercios inferiores de la epidermis.
- c. Grado 3: afecta a la totalidad de la epidermis.

Pese a ello, en la práctica clínica diaria, la gran mayoría de dermatopatólogos y patólogos no incluyen en el informe anatomopatológico esta clasificación. Si bien inicialmente se creyó que esta escala de afectación intraepidérmica corría paralela a la probabilidad de evolución a carcinoma escamoso invasivo, hoy se considera que este riesgo ocurre ya

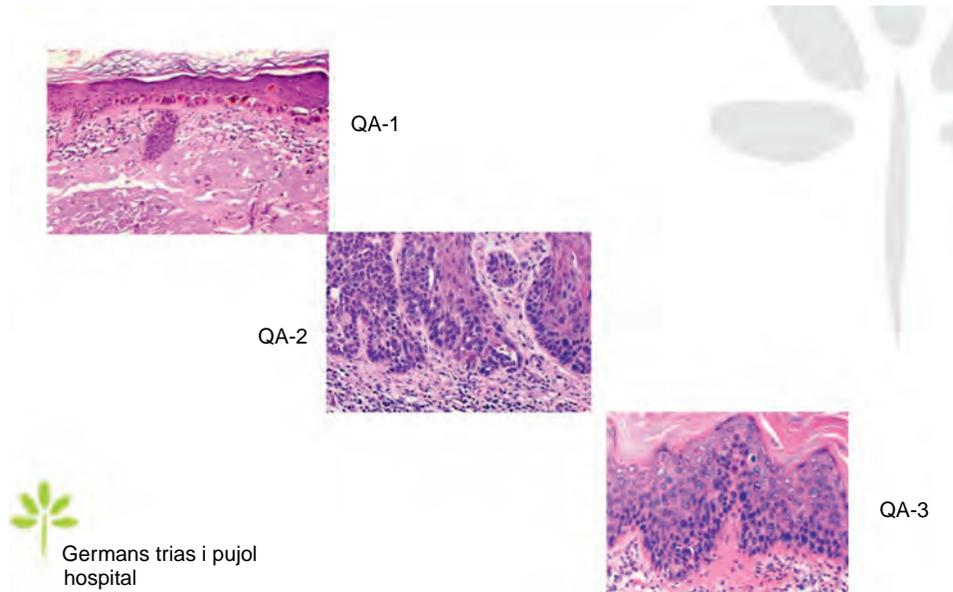


Figura 1 Gradación histopatológica de las queratosis actínicas.

Tabla 2 Características histopatológicas de las queratosis actínicas en fase inicial

Queratinocitos atípicos (núcleos aumentados de tamaño, pleomórficos e hiper cromáticos con incremento de la actividad mitótica) distribuidos desordenadamente en la capa basal de la epidermis
Hiperqueratosis con focos de paraqueratosis
Infiltración linfocítica de densidad variable en la dermis superior
Elastosis actínica

en la QA de grado 1, no siendo en absoluto necesario la progresión al grado 2 y 3 para que ello ocurra¹⁵.

Los criterios histológicos¹⁶ de las QA en sus fases iniciales se resumen en la tabla 2 y sus características histopatológicas en lesiones plenamente desarrolladas en la tabla 3.

Tabla 3 Características histopatológicas de las queratosis actínicas plenamente desarrolladas

Epidermis de silueta variable con acantosis o atrofia. A veces, las crestas interpapilares están dispuestas en forma de yemas o columnas
Los queratinocitos epidérmicos atípicos pueden permanecer afectando solo al tercio inferior de la epidermis por un tiempo indefinido, o bien extenderse a las capas superficiales de la epidermis, hasta afectar en algunas ocasiones todo su espesor
La atipia queratinocitaria puede extenderse en profundidad siguiendo el epitelio aneal, tanto en las lesiones con atipia únicamente basal como en las que muestran atipia en todo el espesor epidérmico
Hiperqueratosis con frecuente paraqueratosis
Elastosis actínica en la dermis
Infiltración linfocítica de densidad variable en la dermis superior

En algunas variedades pueden observarse células disqueratósicas y acantolíticas sobre hendidas suprabasales (QA acantolítica); en otras ocasiones, existe hiperpigmentación melánica y en otras el infiltrado linfocitario de la dermis superficial es intenso y dispuesto en banda acompañado de apoptosis en queratinocitos basales (QA liquenoide).

Otros medios diagnósticos. Si bien, como ya se ha comentado, el diagnóstico de QA en la práctica clínica diaria es fundamentalmente clínico, recurriendo a la histopatología en casos de duda, el avance tecnológico ha llevado a la utilización de otras metodologías no invasivas y complementarias para su diagnóstico. Hay que aclarar, sin embargo, que ninguna de ellas, salvo la dermatoscopia, se utiliza de forma rutinaria en la práctica clínica diaria por la mayoría de los dermatólogos. Siempre es conveniente realizar una fotografía de las lesiones y del campo de cancerización para evaluar la respuesta al tratamiento.

DERMATOSCOPIA. Es una herramienta ampliamente usada en dermatología en el diagnóstico de tumores cutáneos. En el caso de las QA, se ha descrito un patrón característico «en fresa» (fig. 2) consistente en un eritema o seudoretículo rojizo más la presencia de vasos grandes fuera de foco, con un halo blanquecino entre ostiums foli-culares prominentes¹⁷. Otros criterios muy característicos de las QA son las rosetas y la hiperqueratosis. En el caso del carcinoma escamoso, la dermatoscopia permite la identificación de estructuras que obligan a la realización de una biopsia diagnóstica. Se ha descrito en dermatoscopia un modelo de progresión desde la QA incipiente hasta el carcinoma escamoso bien diferenciado que resulta útil para distinguir estas entidades¹⁸.

En ciertas lesiones clínicamente equívocas la dermatoscopia mejora significativamente la precisión diagnóstica para diferenciar la QA del carcinoma basocelular superficial. En las QA pigmentadas la dermatoscopia es indispensable para diferenciarlas del lentigo maligno y del carcinoma basocelular pigmentado, orientando así la realización de una biopsia en estos casos.



Figura 2 Examen dermatoscópico de una queratosis actínica. Típica imagen «en fresa».

FOTODIAGNÓSTICO. Consiste en la administración de un fármaco fotosensibilizante o un precursor del mismo, el cual se acumula en células y tejidos metabólicamente activos. Al ser iluminados en presencia de oxígeno con una luz de adecuada longitud de onda, produce especies reactivas de oxígeno y radicales libres que inducen la fotooxidación de los tejidos con la subsiguiente destrucción de los mismos. En dermatología se utiliza como precursor del fotosensibilizante el ácido-delta-aminolevulínico o su derivado 5-metilo aminolevulinato, que se convierte en el producto fotosensibilizante, la protoporfirina IX, la cual emite una fluorescencia rojo coral al ser iluminada con luz de adecuada longitud de onda facilitando la identificación de las lesiones neoplásicas. Su eficacia como método diagnóstico, no ha sido del todo confirmada pero puede ayudar a delimitar el campo de cancerización¹⁹. No está disponible en todos los centros hospitalarios y consume recursos.

Desde el punto de vista terapéutico, en la actualidad, con la finalidad de evitar la necesidad de aparataje especial, se está llevando a cabo la iluminación con la luz de día: exponerse 2 h a la luz entre las 10 y las 18 h de un día no lluvioso. Esta modalidad ha demostrado en los ensayos clínicos efectos terapéuticos similares a la iluminación con lámpara en consulta pero con una tolerancia mucho mejor al no producir apenas molestias.

MICROSCOPIA DE REFLECTANCIA CONFOCAL IN VIVO. Consiste en el examen no invasivo de la piel por medio de un microscopio con luz láser de 830 nm. Este microscopio permite obtener imágenes in vivo de la piel en tiempo real, con resolución celular y una penetración de 200-300 micras. Actualmente, se han desarrollado equipos manuales que permiten un examen rápido, en pocos minutos, de múltiples lesiones.

La microscopia confocal de reflectancia ha mostrado la mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico, especialmente en las lesiones dudosas en dermatoscopia cuando se debe descartar un carcinoma basocelular, un carcinoma escamoso o en las lesiones pigmentadas. En la actualidad, en España, es más utilizada en el campo de la investigación que en la aplicación clínica de la práctica diaria ya que desafortunadamente son pocos los centros hospitalarios que disponen de esta tecnología. Puede ser una herramienta especialmente útil en la detección de QA subclínicas en el

campo de cancerización o en áreas de piel con daño actínico grave al poder mostrar pleomorfismo y disrupción arquitectural del estrato espinoso²⁰.

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA. Consiste en el examen no invasivo de la piel con un microscopio que utiliza luz del espectro de infrarrojos permitiendo obtener imágenes de la piel a partir del principio de interferencia (inferometría). La resolución del equipo de TCO es inferior a la del microscopio confocal de reflectancia pero consigue una penetración superior, entre 500 micras a varios milímetros según los equipos utilizados y el tejido examinado. Este equipo se ha utilizado en el estudio de las QA y del cáncer cutáneo en trabajos de investigación y en el seguimiento de tratamientos de estas lesiones²¹.

Campo de cancerización. La existencia de un campo de cancerización es un factor fundamental a la hora del diseño de una estrategia terapéutica y debería ser siempre evaluado en un paciente con QA.

El campo de cancerización correspondería al área de piel con daño actínico que puede estar rodeando a cada QA y que muestra sus mismas alteraciones genéticas. En esta área podríamos encontrar QA clínicamente visibles, QA subclínicas (diagnosticables solo microscópicamente) y focos de queratinocitos con alteraciones genéticas detectables solo por estudios moleculares, y piel normal^{22,23}.

El problema de la evaluación del campo de cancerización es la imposibilidad de delimitarlo de una forma clara clínicamente por lo que su extensión se estima de una forma bastante aleatoria. Probablemente, la microscopia de reflectancia confocal podría ser de gran ayuda en este sentido; sin embargo, su disponibilidad en la práctica clínica diaria es muy escasa, al menos en España.

La existencia del campo de cancerización tiene implicaciones terapéuticas importantes, pues si solo tratamos la lesión o las lesiones clínicamente visibles, las eliminamos pero el campo persiste y con el tiempo surgirán nuevas lesiones. Por el contrario, si tratamos el campo, eliminamos no solo las lesiones evidentes sino también las subclínicas y posiblemente los clones de células destinadas a convertirse en QA.

En cualquier caso, el tratamiento de campo de cancerización es un concepto más teórico que práctico dada la imposibilidad de fijar sus límites clínicos de una forma fehaciente y la ausencia de evidencias de que el tratamiento del campo de cancerización disminuya el riesgo de tener un carcinoma escamoso invasivo.

Historia natural de las queratosis actínicas y necesidad de tratamiento

La QA es considerada hoy día como una enfermedad crónica con el potencial de progresar a carcinoma escamoso invasivo, de persistir como tal o de regresar de forma espontánea a piel normal²⁴.

Sin embargo, los datos existentes sobre las tasas de progresión y regresión son escasos y poco fiables, con limitaciones metodológicas muy importantes. Por otro lado, tampoco existen factores pronósticos indicativos de la posible evolución individual de la QA en uno u otro sentido.

En base pues al riesgo inherente de progresión a carcinoma escamoso invasivo y su carácter crónico, y ante la

Tabla 4 Modalidades terapéuticas para las queratosis actínicas

Modalidad terapéutica	Modo de aplicación
Legrado	1 vez
Crioterapia	1 vez. Se puede repetir varias veces
Láser CO2	1 vez. Se puede repetir varias veces
Láser ER:YAG	1 vez. Se puede repetir varias veces
5-FU al 5%	1-2 veces/día durante 2-4 semanas
5-FU al 0,5% + ácido salicílico al 10%	1 vez/día durante 6-12 semanas
Imiquimod al 5%	1 vez/día, 2-3 días/semana durante 4-16 semanas
Imiquimod 3,75%	1 vez/día/2 semanas-descansar 2 semanas y repetir
Diclofenaco al 3% en gel de AH al 2,5%	2 veces/día durante 60-90 días
Ingenol 0,015% (lesiones de cara y cc)	1 vez/día durante 3 días
Ingenol 0,05% (lesiones tronco-extremidades)	1 vez/día durante 2 días
ALA-PDT	1-2 sesiones. Incubación mínima de 1 h
MAL-PDT ^a	1-2 sesiones. Incubación mínima 2,5 h

^a Actualmente, con la finalidad de evitar la necesidad de aparataje especial, se está llevando a cabo la iluminación con la luz de día durante 2 h luz entre las 10 y las 18 h de un día no lluvioso.

imposibilidad de reconocer factores predictivos de esta evolución, el tratamiento de estas lesiones es recomendable²⁴.

Otras razones para tratarlas serían consideraciones cosméticas y el alivio de la sintomatología que, en general, es escasa.

Estrategias terapéuticas

Modalidades terapéuticas. El armamentario terapéutico es muy amplio e incluye modalidades ablativas, no ablativas y mixtas.

De un modo general, las ablativas se utilizarían para el tratamiento de lesiones individuales, únicas o escasas en número pero no para el tratamiento del campo de cancerización¹⁰. Estas modalidades incluyen el raspado con/sin electrocoagulación, crioterapia, láser CO₂, láser ER:YAG y cirugía. Las modalidades no ablativas y mixtas, en su mayoría están indicadas para el tratamiento tanto de las lesiones como del campo de cancerización^{6,10}. En nuestro país disponemos de preparados comerciales de 5-fluorouracilo (5-FU) al 0,5% + ácido salicílico al 10%; imiquimod al 5 y al 3,75%; diclofenaco al 3% en gel de ácido hialurónico al 2,5%; ingenol mebutato al 0,05 y 0,015% y de 5-FU al 5% en formulación magistral¹⁰. La modalidad mixta está representada por la terapia fotodinámica, que a menudo requiere pretratamiento de la QA con raspado con el objeto de facilitar la penetración de la sustancia fotosensibilizante aplicada (ALA o MAL).

El modo de aplicación de las diferentes modalidades terapéuticas aparece recogido en la tabla 4.

Es de capital importancia recordar que las modalidades ablativas y no ablativas no son incompatibles y de hecho la combinación de una modalidad para tratar la lesión con otra para tratar el campo de cancerización en un mismo paciente es frecuente y su tolerancia y eficacia mayor en términos de aclaramiento total y recidivas²⁵⁻²⁷.

El tratar el campo de cancerización, además de las lesiones clínicamente visibles, es en cierta manera un tratamiento preventivo, ya que evita que lesiones subclínicas puedan progresar a lesiones clínicamente visibles y puedan acabar en un carcinoma escamoso²⁸. Además, al evitar o

retrasar la aparición de nuevas lesiones permite aumentar el intervalo de las visitas de seguimiento.

Factores a considerar en la elección del tratamiento. La decisión de utilizar un tratamiento dirigido a la lesión o dirigido al campo de cancerización, así como la modalidad a utilizar, dependerá de numerosos factores que hay que valorar individualmente en cada paciente. Estos factores quedan recogidos en la tabla 5.

Resulta muy difícil ante tantos factores establecer un algoritmo de decisión terapéutica que cubra todas las situaciones clínicas. De hecho, las diferentes estrategias no son del todo coincidentes entre las guías de práctica clínica de diferentes países^{6,10,24,29,30}. Sin embargo, como punto de partida es útil el establecer una estrategia basada inicialmente en el número de lesiones a tratar⁶, su distribución (aisladas o agrupadas en zonas) y la presencia/ausencia de campo de cancerización, para luego ir modelando las diferentes alternativas sobre la base de los otros factores.

Tabla 5 Factores a considerar en la elección del tratamiento de las queratosis actínicas

Relacionados con la enfermedad y paciente
Número, localización y extensión de las lesiones
Edad, comorbilidades, inmunosupresión
Historia previa de cáncer cutáneo y tratamientos previos
Estado mental y cumplimiento esperado
Aspectos cosméticos
Coste del tratamiento
Posología
Preferencias del paciente
Relacionados con el tratamiento
Disponibilidad y accesibilidad al tratamiento
Eficacia, seguridad, tolerabilidad de tratamiento previsto y resultado a largo plazo
Relacionados con el médico
Experiencia con el procedimiento
Preferencias en el tratamiento

Ante pacientes con lesiones únicas o escasas en número (5 o menos) y no agrupadas, es decir, asentadas en áreas anatómicas distintas, pueden emplearse tratamientos dirigidos a la lesión o tratamientos tópicos farmacológicos (tabla 4). En nuestro país, y en muchos otros, no hay duda de que la crioterapia es el tratamiento más utilizado en esta situación, lo que no significa que sea el más eficaz ni eficiente, y su tasa de recurrencias es elevada^{10,31}. Llama la atención que en las recientes guías europeas, basadas en la evidencia, aparezca la crioterapia, pese a la escasa evidencia existente y los escasos estudios clínicos comparativos, como tratamiento muy recomendado⁶. En esta situación los demás tratamientos ablativos dirigidos a la lesión (terapia fotodinámica y láser CO₂ o Erb-YAG) ven limitado su uso en nuestro país por su escasa disponibilidad y el elevado coste. Finalmente, el legrado, la coagulación y la cirugía ven limitado su uso por el riesgo de cicatrices. A pesar de ello, son alternativas terapéuticas necesarias en algunos casos de lesiones muy hiperqueratósicas o en aquellos casos donde existan dudas diagnósticas, ya que permiten el estudio anatomopatológico¹⁰.

Entre los tratamientos farmacológicos tópicos, si la lesión es moderadamente o muy hiperqueratósica, debería emplearse el 5-FU al 0,5% con ácido salicílico al 10%, por indicación de la ficha técnica y los buenos resultados mostrados, tanto valorados por el paciente como por el facultativo³², así como de cualquier otro si la lesión carece de componente hiperqueratósico¹⁰. En las lesiones no o escasamente hiperqueratósicas el diclofenaco al 3% en gel de ácido hialurónico al 2,5% resulta algo menos eficaz que el resto³³, pero por el contrario es el mejor tolerado^{34,35}. Los demás tratamientos farmacológicos tópicos pueden producir importantes reacciones inflamatorias locales. Estas reacciones cutáneas locales pueden incluir eritema, escamas, costras, edema, vesículas, pústulas, erosiones, ulceraciones y cicatrices con hiper o hipopigmentación, con mayor o menor gravedad. En general, aparecerán a los pocos días de iniciar el tratamiento y permanecerán mientras dure el mismo y hasta unos días/semanas después de haberlo finalizado³³. Estas reacciones cutáneas locales limitarán en muchas ocasiones la adherencia al tratamiento. En este sentido, el ingenol mebutato, con tiempos de tratamiento más cortos, es el único tratamiento en el que la reacción cutánea local aparece una vez finalizado el tratamiento, por lo que solo en pocas ocasiones afectará a la adherencia³⁶. Además, algunos de estos tratamientos, como el diclofenaco sódico o la terapia fotodinámica, pueden producir fotosensibilidad, y otros como el imiquimod pueden producir sintomatología sistémica en forma de malestar general y cuadro seudogripal asociado a la reacción cutánea local⁶. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción inmunológico de varios de estos tratamientos farmacológicos, se recomienda evitar la aplicación de corticoides tópicos para el manejo de la reacción cutánea local.

Si las lesiones son numerosas (6 o más) y afectan a distintas zonas anatómicas del tegumento, deben regir los mismos principios que en la situación anterior si bien en este caso la estrategia más indicada son los tratamientos farmacológicos tópicos por el dolor que producen los tratamientos ablativos y su riesgo de sobreinfección, trastornos de la pigmentación y cicatrización⁶.

Otra situación clínica estaría representada por el paciente con al menos 6 QA pero agrupadas en una zona anatómica o la presencia de menos de 6 lesiones pero con cambios importante de daño actínico crónico e hiperqueratosis en la vecindad (campo de cancerización). En esta situación los tratamientos ablativos no tienen cabida y la decisión entre terapia fotodinámica o tratamiento farmacológico tópico y cuál de ellos elegir dependerá de la decisión pactada entre el facultativo y el paciente una vez analizados los pros y contras de cada uno de ellos, buscando el mejor equilibrio entre eficacia y tolerancia, y coste/beneficio³⁷. Los tratamientos ablativos en estas situaciones deberían quedar reservados para el tratamiento de alguna lesión aislada que no respondiese a los tratamientos tópicos o a la TFD, o fuese muy hiperqueratósica, pero nunca para el tratamiento del campo de cancerización.

Una última situación viene representada por los pacientes inmunodeprimidos con QA. En esta situación, dado, en general, el carácter múltiple de las lesiones, su posiblemente más rápida transición a carcinoma escamoso invasivo, y en ocasiones la dificultad diagnóstica, lo más habitual es hacer tratamientos combinados, dirigidos a la lesión y al campo de cancerización, y en este sentido la combinación de tratamientos ablativos, con tratamientos farmacológicos tópicos, y terapia fotodinámica es la norma³². Especialmente cauteloso se debe ser en la utilización de fármacos inmunoestimulantes en extensas áreas en pacientes inmunodeprimidos iatrogénicamente, ya que podrían empeorar la enfermedad de base. Sin embargo, se ha demostrado la seguridad de imiquimod al 5%, 5-fluoracilo al 5%, diclofenaco sódico al 3% y terapia fotodinámica en este grupo de pacientes³².

Tratamiento preventivo y/o coadyuvante.

Fotoprotección. El tratamiento de las QA debe acompañarse siempre de medidas de protección solar, sea cual fuere el tratamiento aplicado y la situación clínica¹⁰.

La fotoprotección forma parte del tratamiento integral de las QA, ya que la RUV es su principal causa. Entre las medidas de protección solar hay que considerar: protegerse de la radiación solar buscando la sombra durante las horas de mayor irradiación (10 a 15 h); utilizar sombreros de ala ancha, gafas de sol y ropa fotoprotectora, y aplicarse filtros solares con factor de protección solar de 30 o superior de forma regular. Diversos trabajos han puesto de manifiesto la utilidad de la aplicación diaria de filtros solares no solo en prevenir la aparición de nuevas QA, sino también de provocar la regresión de alguna de ellas^{38,39}.

Quimioprofilaxis. Además, en pacientes de riesgo con múltiples lesiones y que desarrollan múltiples carcinomas escamosos invasivos (situación clínica frecuente en los receptores de trasplante de órgano sólido) podría plantearse la quimioprofilaxis con retinoides orales. Estos en algunas ocasiones se han mostrados eficaces en reducir el número de nuevas lesiones (QA y carcinoma escamosos)⁴⁰. Pese a ello, esta medida es muy poco utilizada y controvertida dada la mala tolerancia al fármaco administrado a las dosis verdaderamente eficaces, el escaso número de estudios existentes al respecto y la inconsistencia de los resultados entre ellos^{10,38,41,42}.

Seguimiento. El paciente con QA debe ser considerado como un paciente crónico y, por tanto, debe procederse a

su seguimiento y revisiones periódicas. El número y la frecuencia de las revisiones estarán en función de la edad de inicio de la enfermedad, sus factores de riesgo y los antecedentes de cáncer cutáneo no melanoma⁶. En las visitas de seguimiento debe insistirse en la necesidad de la autoexploración para la detección precoz de lesiones sospechosas. Estas visitas de seguimiento bien podría realizarlas el médico de atención primaria, derivando al paciente al especialista en caso de duda bien diagnóstica o bien de la elección de la estrategia terapéutica más adecuada¹⁰.

Enfermedad de Bowen

Introducción

La EB, nombre aplicado tradicionalmente al carcinoma escamoso *in situ* de piel queratinizante, es mucho menos frecuente que las QA, aunque no disponemos de datos de prevalencia. No obstante, de manera análoga a lo que ocurre con las QA, la incidencia irá en aumento debido a la práctica cada vez más frecuente de actividades al aire libre y la más prolongada esperanza de vida.

Definición y nomenclatura

En la EB, el término «carcinoma escamoso *in situ*» hace referencia a una lesión intraepitelial en la que los queratinocitos atípicos proliferan de forma clonal ocupando todo el grosor de la epidermis. Esta lesión, al igual que las QA, si no recibe tratamiento tiene la capacidad de progresar hacia un carcinoma escamoso invasor⁴³.

Identificación del paciente de riesgo

A diferencia de las QA, la EB no siempre aparece en las áreas de piel fotoexpuesta, ya que en su patogenia participa tanto la radiación actínica (RUV) como otros tipos de radiaciones (ionizantes), ciertos tóxicos como el arsénico o incluso infecciones víricas por diferentes tipos de virus del papiloma humano oncogénico⁴⁴. De esta manera, los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad serán los mismos que los mencionados en las QA, a los que hay que añadir los sujetos con prácticas sexuales de riesgo que puedan adquirir infección por algún serotipo de virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico⁴⁵.

Evaluación inicial del paciente con enfermedad de Bowen

Anamnesis

En la valoración inicial de un paciente con EB, además de una anamnesis general, como en cualquier otra enfermedad, se recomienda recoger una serie de datos que pueden tener importancia a la hora de diseñar una estrategia terapéutica y de seguimiento. Entre estos datos figuran:

1. Tratamientos previos realizados para conocer la eficacia y tolerancia a los mismos.
2. Historia previa de cáncer cutáneo no melanoma.
3. Hábito de exposición solar, durante el trabajo y/o de actividades de ocio al aire libre, uso de lámparas de rayos UVA, etc.).
4. Tratamiento inmunosupresor que es o ha sido realizando por cualquier motivo.
5. Sintomatología subjetiva acompañante (picor, dolor, quemazón...).
6. El motivo de la consulta (síntomas, preocupación sobre el cáncer cutáneo, motivos cosméticos).
7. Además, deberemos también realizar una anamnesis dirigida a identificar los signos de sospecha de evolución de una EB a un carcinoma escamoso invasivo, que básicamente serán si la base de la lesión se encuentra infiltrada, presenta alguna lesión tumoral en su superficie o se ha ulcerado.
8. Finalmente, preguntar por hábitos sexuales y presencia en su pareja de infección por virus del papiloma humano o diagnóstico de neoplasia intraepitelial de cérvix⁴⁶.

Exploración física

Ante un paciente con sospecha de EB es preciso realizar:

1. Una exploración dermatológica completa, ya que puede aparecer en cualquier parte del tegumento cutáneo, tanto en áreas descubiertas como cubiertas. Por otra parte, la exhaustiva exploración cutánea es necesaria ya que se ha sugerido una alta incidencia previa o concomitante de otros cánceres cutáneos no melanoma, principalmente carcinoma basocelular⁴⁷.
2. Será preciso una descripción detallada de la lesión, que normalmente suele ser única, incluyendo tamaño, color, grado de hiperqueratosis, presencia o no de ulceración, sangrado espontáneo, infiltración de la base, etc.
3. La asociación de EB a cáncer visceral fue señalada durante años, aconsejando en los pacientes con este diagnóstico una anamnesis y exploración destinadas a descartar esta posibilidad. Sin embargo, estudios más recientes no han podido confirmar esta asociación⁴⁸.

Evaluación de la enfermedad de Bowen

Características clínico/morfológicas de la enfermedad de Bowen

La EB suele manifestarse casi siempre de la misma manera. Suele ser una lesión única con crecimiento lento y progresivo, en forma de placa anular de 1-2 cm diámetro, eritematosa, no infiltrada, bien delimitada, con bordes irregulares y una costra o escama suprayacente. En ocasiones, presenta una marcada hiperqueratosis acompañante y puede ser pigmentada. También pueden alcanzar varios centímetros de diámetro o aparecer múltiples lesiones.

La EB genital se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano y puede aparecer tanto en la zona del pubis como en el cuerpo del pene o en la zona perianal. En estos casos, la lesión suele ser también una placa única o múltiple, bien delimitada, hiperqueratósica. Cuando afecta a la mucosa genital la denominamos eritroplasia de Queyrat; en este caso, la lesión se presenta en forma de máculo-placa eritematosa, difícil de delimitar, que puede tener pequeñas erosiones superficiales. La EB que afecta a la zona periungueal, también relacionada con el virus

del papiloma humano, se presenta en forma de placa eritemato-escamosa alrededor del margen cuticular de la uña, pudiendo acompañarse de onicólisis o discoloración ungueal⁴⁹.

Diagnóstico de la enfermedad de Bowen

Diagnóstico clínico. El diagnóstico definitivo de la EB suele requerir una biopsia cutánea. La presentación clínica, descrita en el apartado anterior, es muy indicativa. La dermatoscopia puede ayudar al mostrar vasos glomeruloides y escamas⁵⁰, pero en general se requiere de una biopsia para poder excluir otros diagnósticos. Entre ellos vale la pena mencionar el carcinoma escamoso infiltrante, el carcinoma basocelular superficial, el eccema numular, los condilomas acuminados, la poroqueratosis, el lupus eritematoso cutáneo crónico discoide y la queratosis seborreica.

Diagnóstico histopatológico. La EB se caracteriza microscópicamente por una proliferación intraepidérmica de queratinocitos atípicos ocupando todo el grosor de la epidermis, incluyendo la porción intraepidérmica de los anejos cutáneos. Estos queratinocitos atípicos son característicamente pleomórficos e hiper cromáticos. Pueden ser también vacuolados y tener un citoplasma claro y prominente que recuerda a las células de Paget. Se produce también una pérdida de maduración y polaridad, además de numerosas figuras de mitosis. De manera característica, va acompañado de hiperqueratosis en mayor o menor grado y paraqueratosis, así como de acantosis con un completo desorden arquitectural. La dermis superficial suele estar ocupada por un infiltrado inflamatorio crónico compuesto por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos. Existen algunas variedades, como la EB psoriasiforme, atrófica y acantolítica.

Historia natural de la enfermedad de Bowen y necesidad de tratamiento

A diferencia de las QA, la EB se presenta habitualmente de forma única y es persistente. A no ser que se realice un tratamiento adecuado, la lesión irá creciendo de forma progresiva en superficie y adquirirá capacidad invasora en profundidad, convirtiéndose en un carcinoma escamoso invasivo. El riesgo estimado de progresión se cifra en el 3-5%, siendo algo superior, en torno al 10%, cuando se manifiesta en forma de eritroplasia de Queyrat⁴⁴.

Estrategias terapéuticas

Modalidades terapéuticas

El armamentario terapéutico, al igual que en las QA, es amplio e incluye modalidades ablativas, no ablativas y mixtas. En función del tamaño de la lesión, la localización y las preferencias del médico y el paciente, se optará por uno u otro tratamiento, pero en general, en este caso, el tratamiento combinado, con métodos ablativos y no ablativos, no suele ser necesario.

Las distintas modalidades ablativas incluyen la cirugía, el legrado (raspado) con electrocoagulación, la crioterapia, el láser CO₂ y el láser ER:YAG. Las modalidades no ablativas y mixtas aprobadas en nuestro país a día de hoy para el tratamiento de la EB son el imiquimod al 5% y la terapia fotodinámica con MAL o ALA, pese a que en la práctica

Tabla 6 Modalidades terapéuticas en la enfermedad de Bowen

Modalidad terapéutica	Modo de aplicación
Legrado	1 vez
Crioterapia	1 vez. Se puede repetir varias veces
Láser CO ₂	1 vez. Se puede repetir varias veces
Láser ER:YAG	1 vez. Se puede repetir varias veces
Imiquimod 5%	1 vez/día, 5 días/semana durante 6 semanas
ALA-PDT	1-2 sesiones. Incubación mínima de 1 h
MAL-PDT	1-2 sesiones. Incubación mínima 2,5 h

clínica diaria se utilizan en mayor o menor grado los mismos productos que para las QA.

En un reciente estudio, el grupo Cochrane⁵¹ identificó solo 9 estudios aleatorizados en la EB. Concluyó que la terapia fotodinámica con MAL era un tratamiento efectivo, con mayor eficacia que la crioterapia y sin diferencias significativas con el 5-FU. Sin embargo, la eficacia fue mayor si en vez de MAL se utilizaba ALA⁵¹.

El modo de aplicación de las diferentes modalidades terapéuticas aparece recogido en la tabla 6.

Factores a considerar en la elección del tratamiento

La decisión de utilizar un tratamiento quirúrgico, ablativo o tópico dependerá de numerosos factores, de manera similar a las QA, que hay que valorar individualmente en cada paciente⁴⁴.

La exéresis quirúrgica y el estudio anatomopatológico de la muestra es el único tratamiento que garantiza que los márgenes quedan libres, confirmando también que la lesión estaba confinada al epitelio. Los otros tratamientos los aplicamos sin tener la certeza al 100% de que la lesión es únicamente intraepitelial en toda su extensión. Por este motivo, antes de utilizarlos, debemos realizar una biopsia confirmatoria del diagnóstico de la lesión y tomar muestras de todas aquellas áreas que puedan indicarnos que la lesión ya está invadiendo la dermis.

Conflicto de intereses

Carlos Ferrándiz ha recibido honorarios por conferencias y/o consultoría de Almirall, Leo-Pharma y Spherium Biomed. Maite Fernández-Figueras ha recibido honorarios como conferenciante y/o ayudas para la investigación de Almirall, Galderma, Leo-Pharma, Novartis y Roche. Carla Ferrándiz-Pulido ha recibido honorarios por conferencias y/o asesorías y/o ayudas a congresos de Almirall, Leo-Pharma, Isin, Galderma e IFC. Carlos Guillén ha recibido honorarios por consultorías y/o por ser conferenciante por parte de Galderma, Almirall, Meda, Leo-Pharma, Bio Frontera, Isdín. J. Malvey ha recibido honorarios como consultor y/o ayudas para la investigación de: Almirall, Leo Farma, Meda, Amgen, ISDIN, Novartis, Roche, Scibase, GSK, Bristol Meyers-Squibb, Cantabria y MAVIG.

Bibliografía

- Fonseca E. Tumores epiteliales. En: Ferrándiz C, editor. *Dermatología clínica*. 4.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
- Taberner R, Nadal C, Llambrich A, Vila A, Torné I. Motivos de consulta dermatológicos en la población inmigrante y española del área de salud del Hospital Son Llàtzer (Mallorca). *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:323–9.
- Ferrándiz C, Plazas MJ, Sabaté M, Palomino R. Prevalencia de queratosis actínica en pacientes ambulatorios de dermatología en España. *Actas Dermosifiliogr*. 2016. pii: S0001-7310(16)30181-8. [Epub ahead of print].
- NHS Drug Tariff. [consultado Abr 2014]. Disponible en: <http://www.ppa.org.uk/ppa/edt.intro.htm>
- Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: Ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:S10–9.
- Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, et al. Evidence and consensus based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis. See comment in PubMed Commons below. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:2069–79.
- Schwarz T, Beissert S. Milestones in photoimmunology. *J Invest Dermatol*. 2013;133(E1):E7–10.
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Epidemiologic evidence for different roles of ultraviolet A and B radiation in melanoma mortality rates. *Ann Epidemiol*. 2003;13:395–404.
- Dreno B, Amici JM, Basset-Seguín N, Cribier B, Claudel JP, Richard MA. Management of actinic keratosis: A practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1141–9.
- Ferrándiz C, Fonseca-Capdevila E, García-Diez A, Guillén-Barona C, Belinchón-Romero I, Redondo-Bellón P, et al. Adaptación española de la Guía europea para la evaluación y tratamiento de la queratosis actínica. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:378–93.
- Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, Callen JP, Glazer SD, Huntley A, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:738–43.
- Venna SS, Lee D, Stadecker MJ, Rogers GS. Clinical recognition of actinic keratoses in a high-risk population: How good are we? *Arch Dermatol*. 2005;141:507–9.
- Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ('actinic keratosis'). *J Am Acad Dermatol*. 2000;42 Pt 2:11–7.
- Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis —an update. *Br J Dermatol*. 2007;157 Suppl 2:18–20.
- Fernández-Figueras MT, Carrato C, Sáenz X, Puig L, Musulen E, Ferrándiz C, et al. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. See comment in PubMed Commons below. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:991–7.
- Fernández-Figueras MT, Puig LL. Queratosis actínica: queratosis actínica y transformación a carcinoma escamoso infiltrante: de la histopatología al tratamiento. *Piel*. 2015;30:365–70.
- Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Micantonio T, di Stefani A. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2006;155:951–6.
- Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, Bondino S, Rosendahl C, Cavicchini S, et al. Dermoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: A progression model. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:589–97.
- Szeimies RM, Landthaler M. Photodynamic therapy and fluorescence diagnosis of skin cancers. *Recent Results Cancer Res*. 2002;160:240–5.
- Ulrich M, Krueger-Corcoran D, Roewert-Huber J, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Reflectance confocal microscopy for noninvasive monitoring of therapy and detection of subclinical actinic keratoses. *Dermatology*. 2010;220:15–24.
- Puig S. Tratamiento de las queratosis actínicas. *Piel*. 2015;30:378–86.
- Kanjilal S, Strom SS, Clayman GL, Weber RS, el-Naggar AK, Kapur V, et al. p53 mutations in nonmelanoma skin cancer of the head and neck: Molecular evidence for field cancerization. *Cancer Res*. 1995;55:3604–9.
- España A. Queratosis actínica y campo de cancerización. *Monogr Dermatol*. 2014;27 Suppl. 1:6–10.
- Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: A systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169:502–18.
- Berman B, Goldenberg G, Hanke CW, Tyring SK, Werschler WP, Knudsen KM, et al. Efficacy and safety of ingenol mebutate 0.015% gel after cryosurgery of actinic keratosis: 12-month results. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:741–7.
- Serra-Guillén C, Nagore E, Hueso L, Traves V, Messeguer F, Sanmartín O, et al. A randomized pilot comparative study of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus imiquimod 5% versus sequential application of both therapies in immunocompetent patients with actinic keratosis: Clinical and histologic outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:131–8.
- Berlin JM, Rigel DS. Diclofenac sodium 3% gel in the treatment of actinic keratoses postcryosurgery. *J Am Acad Dermatol*. 2008;7:669–73.
- García-Patos Briones V. Queratosis actínicas. Un modelo de campo de cancerización. *Piel*. 2015;30:352–7.
- Gupta A, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome participant complete clearance in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: A follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol*. 2013;169:250–9.
- Stockfleth E, Ferrándiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H. European Skin Academy. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: A European Consensus. *Eur J Dermatol*. 2008;18:651–9.
- Simon JC, Dominicus R, Karl L, Rodríguez R, Willers C, Dirschka T. A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:881–9.
- Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, Willers C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: Histological and clinical study results. *Br J Dermatol*. 2011;165:1101–8.
- Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: A follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol*. 2013;169:250–9.
- Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004415.
- Smith SR, Morhenn VB, Piacquadio DJ. Bilateral comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:156–9.
- Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1010–1019.
- Gold MH. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of multiple actinic keratoses. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:23–5.

38. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993;329:1147–51.
39. Ulrich C, Jurgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: A 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*. 2009;161:78–84.
40. Ferrándiz-Pulido C. Tratamiento de las queratosis actínicas en pacientes trasplantados de órgano sólido. *Piel*. 2013;28:490–6.
41. Moriarty M, Dunn J, Darragh A, Lambe R, Brick I. Etretinate in treatment of actinic keratosis. A double-blind crossover study. *Lancet*. 1982;1:364–5.
42. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster A, Delitt J, Perkins W. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;17:CD005414.
43. Peterka ES, Lynch FW, Goltz RW. An association between Bowen's disease and internal cancer. *Arch Dermatol*. 1961;84:623–9.
44. Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease). *Br J Dermatol*. 2014;170:245–60.
45. Muraio K, Yoshioka R, Kubo Y. Human papillomavirus infection in Bowen disease: negative p53 expression, not p16(INK4a) overexpression, is correlated with human papillomavirus-associated Bowen disease. *J Dermatol*. 2014;41:878–84.
46. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2000;205:189–93.
47. Thestrup-Pedersen K, Ravnborg L, Reymann F. Bowen Morbus. A description of the disease in 617 patients. *Acta Derm Venereol*. 1988;68:236–9.
48. Lycka BAS. Bowen's disease and internal malignancy: A meta-analysis. *Int J Dermatol*. 1989;28:531–3.
49. McGrae JD Jr.1, Greer CE, Manos MM. Multiple Bowen's disease of the fingers associated with human papilloma virus type 16. *Int J Dermatol*. 1993;32:104–7.
50. Zalaudek I, di Stefani A, Argenziano G. The specific dermoscopic criteria of Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:361–2.
51. Bath-Hextall FJ, Matin RN, Wilkinson D, Leonardi-Bee J. Interventions for cutaneous Bowen's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD007281.



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Tratamiento de las neoplasias anexiales cutáneas malignas



C. Bernárdez* y L. Requena

Servicio de Dermatología, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid, España

Recibido el 20 de junio de 2016; aceptado el 15 de abril de 2017

Disponible en Internet el 6 de octubre de 2017

PALABRAS CLAVE

Neoplasias anexiales cutáneas malignas;
Tratamiento;
Cirugía;
Cirugía de Mohs

KEYWORDS

Malignant cutaneous adnexal neoplasms;
Treatment;
Surgery;
Mohs micrographic surgery

Resumen Las neoplasias anexiales cutáneas malignas constituyen un grupo de carcinomas poco frecuentes, habitualmente de bajo grado de malignidad, que muestran diferenciación folicular, sebácea, apocrina o ecrina o una combinación de las 3 primeras. Clínicamente suelen ser neoplasias con características poco distintivas, siendo necesaria una biopsia que permitirá establecer el tipo de diferenciación y el diagnóstico definitivo. Al tratarse de una enfermedad poco frecuente, no existe un claro consenso sobre el tratamiento más eficaz. En la mayoría de casos se considera la microcirugía de Mohs como la opción más efectiva para prevenir recidivas. La radioterapia y quimioterapia han sido escasamente estudiadas y solo se han mostrado eficaces en escasas ocasiones.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Treatment of Malignant Cutaneous Adnexal Neoplasms

Abstract Malignant cutaneous adnexal neoplasms form a group of rare, typically low-grade-malignancy carcinomas with follicular, sebaceous, apocrine, or eccrine differentiation or a combination of the first 3 subtypes. Their clinical presentation is usually unremarkable, and biopsy is required to establish the differentiation subtype and the definitive diagnosis. Due to their rarity, no clear consensus has been reached on which treatment is most effective. Mohs micrographic surgery is considered to be the best option to prevent recurrence in the majority of patients. Radiotherapy and chemotherapy have been studied in very few cases and have rarely been shown to be effective.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las neoplasias anexiales cutáneas malignas constituyen un grupo de carcinomas poco frecuentes, habitualmente de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cbernardez@fjd.es (C. Bernárdez).

bajo grado de malignidad. Aunque la mayoría de ellas tiene escaso potencial de producir metástasis a distancia, se trata de neoplasias muy destructivas localmente y que requieren extirpaciones amplias para asegurar márgenes libres de tumoración. Si bien las características histopatológicas nos permiten identificarlas, las características clínicas en general son muy inespecíficas. El tipo de diferenciación en cada neoplasia se establece mediante la identificación de hallazgos histopatológicos de la misma que reproducen alguna de las estructuras del anejo cutáneo normal correspondiente. En general, como neoplasias malignas que son, estos hallazgos de diferenciación son poco evidentes, y habitualmente se requiere el estudio de cortes seriados o de algunas técnicas inmunohistoquímicas para poder establecer el tipo de diferenciación en un determinado carcinoma anexial. Muchos de estos carcinomas únicamente muestran diferenciación ductal, y como el ducto ecrino y el apocrino hoy por hoy son indistinguibles desde el punto de vista histológico, inmunohistoquímico y ultraestructural, lo único que podemos decir en estos casos es que se trata de un carcinoma ductal, sin que podamos establecer una diferenciación más concreta. Si bien la diferenciación es escasa, existen algunas características histopatológicas que nos pueden orientar a que nos encontremos ante una enfermedad maligna, como se describe en la tabla 1. En este trabajo revisaremos las neoplasias anexiales cutáneas malignas, que se enumeran en la tabla 2.

Pilomatrixcarcinoma

El pilomatrixcarcinoma (PMC) es una neoplasia que aparece en forma de un nódulo solitario casi siempre en la mitad superior del cuerpo¹, con predominio en varones de edad media o avanzada. La mayoría de los casos publicados muestran un comportamiento biológico poco agresivo, aunque también existen ejemplos de PMC que han producido metástasis a los ganglios linfáticos regionales y a los órganos internos causando la muerte del paciente².

Desde el punto de vista histopatológico es una neoplasia asimétrica y mal delimitada, que con frecuencia ulcera la epidermis que la recubre. Está constituida por una proliferación de células basaloides inmaduras, que recuerdan a las de la matriz folicular, agrupadas bien en islotes sólidos bien en forma de cordones que infiltran la dermis profunda, el tejido celular subcutáneo e incluso la fascia y el músculo (fig. 1). El hallazgo más característico consiste en la presencia de islotes de células sombra como evidencia de diferenciación matricial³.

Tratamiento

El PMC es un tumor maligno que habitualmente muestra una agresividad local, con invasión de las estructuras adyacentes y persiste en el 60% de los casos debido a una extirpación incompleta de la lesión primitiva⁴. Cuando producen metástasis puede ser por vía hematogena o linfática, habiéndose descrito pacientes que han fallecido como consecuencia de metástasis diseminadas⁵. La mayoría de publicaciones recomiendan extirpaciones amplias con márgenes entre 5 mm y 2 cm^{6,7}, siendo la cirugía de Mohs (CMM) una opción con buenos resultados al obtener márgenes libres con mayor

Tabla 1 Diagnóstico diferencial histopatológico entre neoplasia benigna y neoplasia maligna

Neoplasias benignas	Neoplasias malignas
Simétrica	Asimétrica
Bien circunscrita	Mal circunscrita
A menudo, forma de v abierta hacia arriba	A menudo, sin forma de v abierta hacia arriba
A menudo, orientación vertical	A menudo, orientación horizontal
Bordes lisos	Bordes dentados
Tejido fibroso periférico dispuesto de manera compacta	Tejido fibroso periférico dispuesto de manera no compacta
Grietas de separación entre el estroma de la neoplasia y la dermis sana adyacente	Grietas de separación entre epitelio y estroma de la neoplasia
A menudo, se enuclea fácilmente tras la incisión	A menudo, no se enuclea fácilmente tras la incisión
El estroma predomina sobre el epitelio	El epitelio predomina sobre el estroma
Tiende a estar localizada superficialmente	Tiende a infiltrar en profundidad
No ulcera la epidermis	A menudo, ulcera la epidermis
Los islotes tumorales están separados por abundante estroma	Los islotes tumorales están separados por escaso estroma
Los islotes tumorales son relativamente uniformes en forma y tamaño	Los islotes tumorales varían en forma y tamaño
Islotes tumorales individuales y de pequeño tamaño	Islotes tumorales confluentes «en sábana»
Bien diferenciada	Mal diferenciada
Estructuras anexiales preexistentes conservadas	Estructuras anexiales preexistentes destruidas por la neoplasia
Habitualmente, no necrosis en masa	A menudo, necrosis en masa
No células neoplásicas en localización perineural	A menudo, células neoplásicas en localización perineural
No células neoplásicas en localización intravascular	A veces, células neoplásicas en localización intravascular
No se observan cordones de células epiteliales entre los haces de colágeno	Cordones epiteliales entre los haces de colágeno
Los islotes tumorales tienden a disminuir de tamaño a medida que penetran en la dermis	Los islotes tumorales no tienden a disminuir de tamaño a medida que penetran en la dermis

frecuencia^{8,9}. Los casos en los que se ha utilizado radioterapia adyuvante presentan resultados variables, sin mejoría clara de la tasa de recurrencias. Los tratamientos quimioterápicos intravenosos no se han mostrado efectivos⁹. Debido a la alta tasa de recurrencias y de metástasis, principalmente

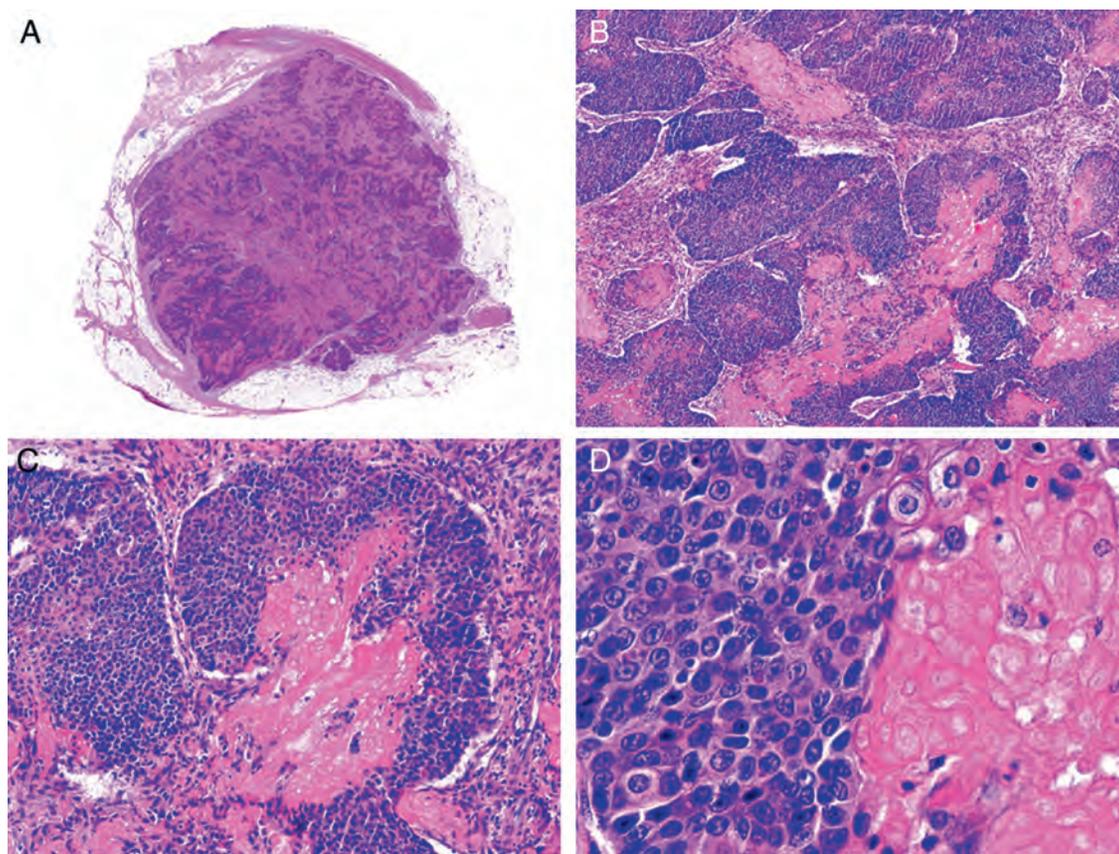


Figura 1 Características histopatológicas del pilomatrixcarcinoma. A. Visión panorámica mostrando una lesión constituida por numerosos islotes tumorales infiltrando la dermis. B. Islotes de células matriciales con células sombra en su centro. C. Detalle de las células matriciales y las células sombra. D. Detalle a gran aumento de las células neoplásicas con diferenciación matricial. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

Tabla 2 Clasificación de las neoplasias anexiales malignas según su tipo de diferenciación

Neoplasias anexiales malignas con diferenciación folicular
Pilomatrixcarcinoma

Neoplasias anexiales malignas con diferenciación sebácea
Carcinoma sebáceo

Neoplasias anexiales malignas con diferenciación ecrina o apocrina

Siringocistadenocarcinoma papilífero
Carcinoma tubular
Carcinoma papilar
Hidroadenocarcinoma papilífero
Hidroadenocarcinoma apocrino
Tumor mixto maligno
Cilindrocarcinoma
Espiradenocarcinoma
Carcinoma siringoide
Porocarcinoma
Carcinoma anexial microquístico
Carcinoma adenoide quístico
Carcinoma mucinoso
Carcinoma de células en anillo de sello
Enfermedad de Paget extramamaria

linfáticas, se recomienda el seguimiento periódico cada 4-6 meses con examen clínico, incluyendo el de los ganglios linfáticos regionales⁹.

Carcinoma sebáceo

Existen 2 variantes clínicas de carcinoma sebáceo, el ocular y el extraocular. Esta distinción se basa no solo en la distinta localización anatómica de la tumoración, sino también en que clásicamente se ha considerado que el carcinoma sebáceo ocular tenía mayor potencial metastásico que el extraocular. Sin embargo, estudios recientes parecen cuestionar esta distinción¹⁰.

En general, el carcinoma sebáceo (CS) de párpado es una neoplasia que se desarrolla en pacientes de edad avanzada y frecuentemente se interpreta clínicamente como una lesión inflamatoria, retrasando el diagnóstico. La mayoría de las lesiones de CS extraocular se desarrollan en la cara y el cuello de pacientes de edad avanzada. Clínicamente la lesión aparece como un nódulo o una placa indurada, que en ocasiones ulcera la epidermis.

Histopatológicamente, el CS se presenta como una lesión mal delimitada, constituida por islotes epiteliales que infiltran la dermis o el corion de la mucosa conjuntival, en el caso de los de párpado, y frecuentemente se extiende al tejido celular subcutáneo (fig. 2). El grado citológico de dife-

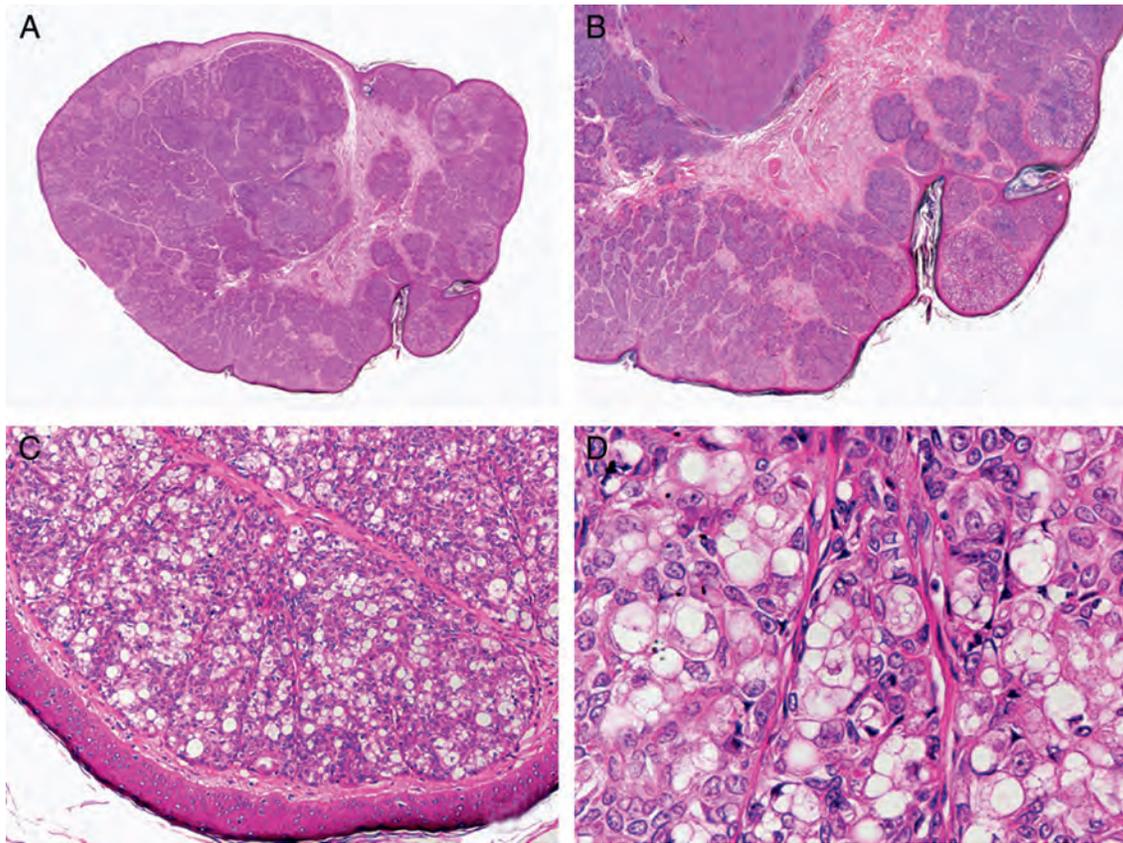


Figura 2 Características histopatológicas del carcinoma sebáceo. A. Visión panorámica mostrando islotes de células neoplásicas infiltrando todo el espesor de la dermis. B. Tendencia a confluir de algunos agregados de células neoplásicas. C. Detalle de la diferenciación sebácea en forma de sebocitos en distintos estadios de maduración. D. Sebocitos en distintos estadios madurativos. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

renciación sebácea en estas neoplasias es variable, y algunas muestran células neoplásicas con una morfología de sebocitos completamente maduros con su citoplasma repleto de vacuolas lipídicas y el núcleo retraído con contorno espiculado, debido a la presión que ejercen las vacuolas lipídicas del citoplasma sobre la membrana nuclear, y otras aparecen como células basaloideas inmaduras. La presencia de conductos con morfología similar a la del conducto sebáceo, con cutícula aserrada, puede ser una buena clave diagnóstica¹¹. En la actualidad, la adipofilina constituye un marcador inmunohistoquímico muy útil de diferenciación sebácea que se puede investigar en material fijado en formol e incluido en parafina¹².

Tratamiento

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica, y existen varios trabajos proponiendo la CMM como la mejor alternativa terapéutica¹³. La radioterapia adyuvante en casos recurrentes o con metástasis se ha mostrado efectiva¹⁴. Un diagnóstico de carcinoma sebáceo obliga a descartar un síndrome de Muir-Torre en el paciente¹⁵.

Siringocistoadenocarcinoma papilífero

Parece ser que la mayoría de las siringocistoadenocarcinomas papilíferos (SCAP) descritos se han originado por

degeneración maligna de un siringocistoadenoma papilífero preexistente, casi siempre en un nevus de Jadassohn¹⁶. Es más frecuente en mujeres, con preferencia por el cuero cabelludo. Clínicamente aparece como una placa formada por la confluencia de múltiples pápulas amarillentas, que en algunas áreas se ulceran y se cubren de costras.

Es similar histopatológicamente a su contrapartida benigna, ya que aparece constituido por grandes estructuras papilares, pero se diferencia por tratarse de una neoplasia asimétrica, mal delimitada y que invade la hipodermis y los tejidos subyacentes. Las formaciones papilares se proyectan en el interior de cavidades quísticas, que a su vez están conectadas con el epitelio de infundíbulos foliculares preexistentes y están revestidas por un epitelio con signos claros de atipia y frecuentes figuras de mitosis (fig. 3)¹⁷.

Tratamiento

El SCAP se comporta como un adenocarcinoma de bajo grado de malignidad. De los 36 casos descritos en la literatura 5 han desarrollado metástasis linfáticas regionales y solo uno de estos pacientes murió como consecuencia de la enfermedad¹⁸⁻²². La CMM ha demostrado buenos resultados, pero la extirpación con márgenes amplios sigue siendo el tratamiento más utilizado. La efectividad de la radioterapia no está clara al presentar resultados variables^{22,23}.

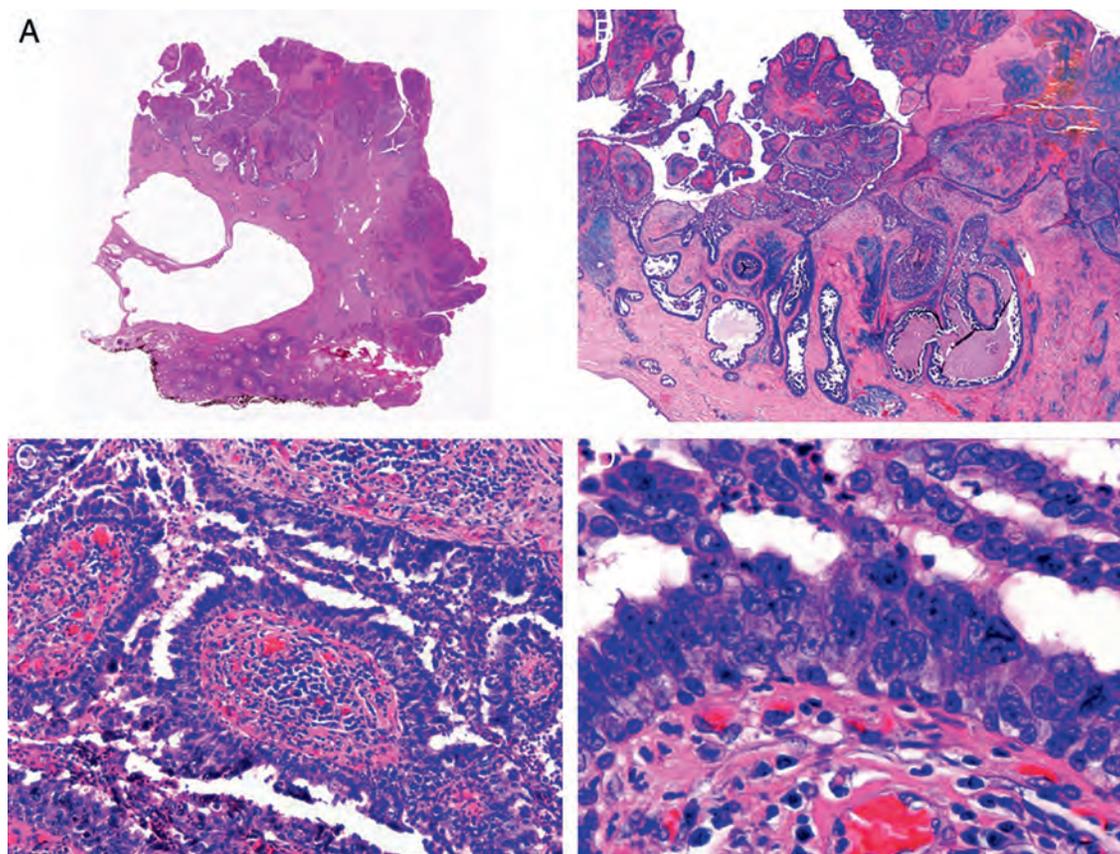


Figura 3 Características histopatológicas del siringocistoadenocarcinoma papilífero. A. Visión panorámica mostrando agregados de células neoplásicas de forma y tamaño variable infiltrando la dermis. B. Formaciones papilares conectadas con la superficie epidérmica. C. Las estructuras papilares están tapizadas por una doble hilera de células epiteliales. D. Imágenes de atipia y pleomorfismo nuclear en las células epiteliales que tapizan las papilas. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

Carcinoma tubular

El carcinoma tubular apocrino es más frecuente en mujeres en edad media, apareciendo como un nódulo subcutáneo de consistencia firme, que a veces se adhiere a los tejidos subyacentes. La localización preferente es la axila.

Desde el punto de vista histopatológico se caracteriza por tratarse de una neoplasia constituida por múltiples estructuras ductales que se agrupan muy próximas unas a otras ocupando todo el espesor de la dermis y el tejido celular subcutáneo, disminuyendo el tamaño de las luces glandulares y los agregados tumorales a medida que la lesión penetra en la dermis (fig. 4). Antes de establecer un diagnóstico de carcinoma tubular primitivamente cutáneo debemos descartar que la lesión se trate de una metástasis cutánea de un adenocarcinoma visceral o un carcinoma tubular en la prolongación axilar de la mama.

Tratamiento

La lesión debe extirparse quirúrgicamente en su totalidad. El carcinoma tubular muestra un comportamiento biológico más maligno que otros carcinomas anexiales, con varios casos descritos con metástasis a distancia y muerte del paciente como consecuencia de enfermedad diseminada²⁴.

Carcinoma papilar (adenocarcinoma papilar digital agresivo)

El carcinoma papilar (CP) es más frecuente en hombres y muestra una llamativa predilección por asentar en dedos en forma de nódulo subcutáneo de consistencia firme, que en ocasiones ulcera la epidermis que lo recubre.

Histopatológicamente el CP, a pesar de esta denominación, es una neoplasia predominantemente sólida, y solo focalmente las estructuras tubulares con papilas en su interior pueden ser predominantes²⁵. Las células neoplásicas son células basaloideas con núcleo hiper cromático que se agrupan mayoritariamente en agregados sólidos (fig. 5).

Tratamiento

El CP es una neoplasia maligna de crecimiento lento, con alta tasa de persistencia tras extirpaciones incompletas. Se ha descrito la muerte de 3 pacientes como consecuencia de enfermedad metastásica diseminada muchos años después del diagnóstico, demostrando el bajo grado de malignidad de esta neoplasia²⁶. Cuando el tumor se extirpa de forma radical o se realiza amputación digital en los casos en dicha localización, las recidivas bajan del 50% tras extirpaciones conservadoras hasta un 5%²⁷. Debido a la frecuencia de dise-

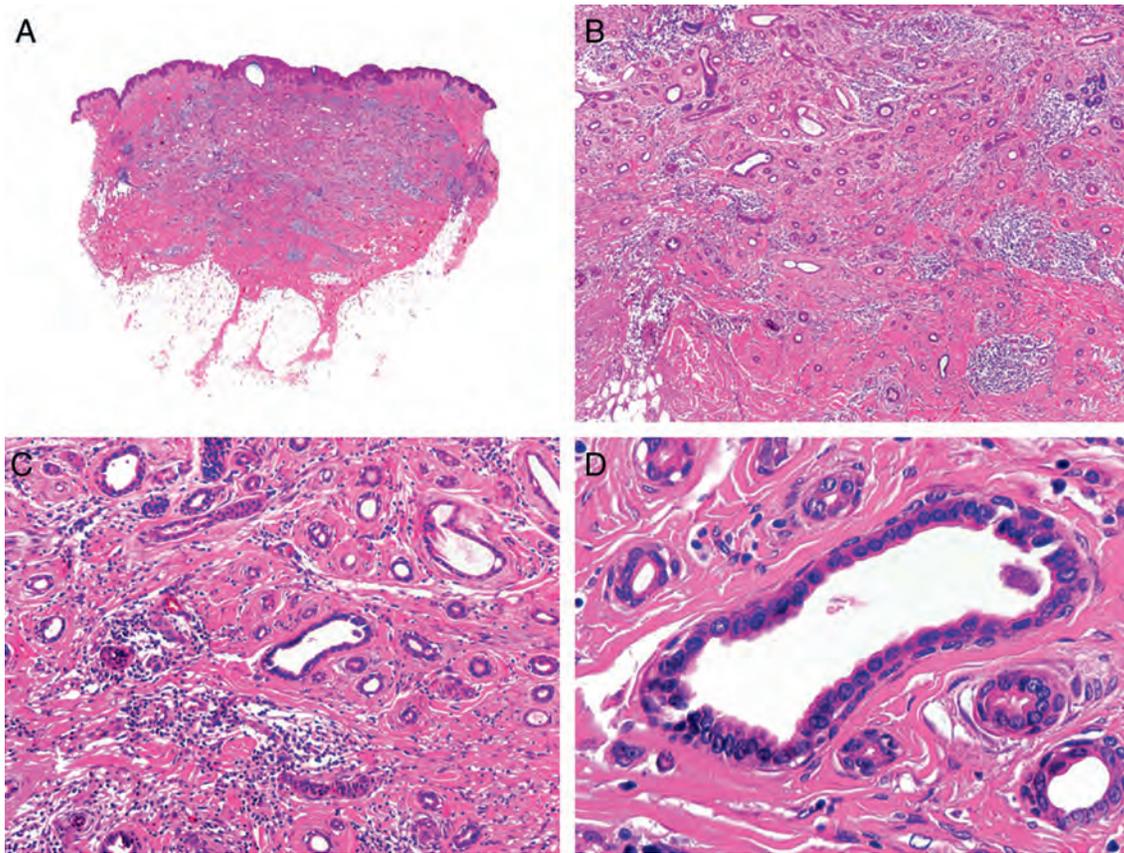


Figura 4 Características histopatológicas del carcinoma tubular. A. Visión panorámica mostrando estructuras tubulares que infiltran la dermis. B. Estructuras tubulares inmersas en un estroma esclerótico. C. Estructuras tubulares de forma y tamaño variable. D. Indicios de secreción por decapitación en uno de los túbulos. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

minación se recomienda el estudio de ganglios linfáticos regionales y placa de tórax tras el diagnóstico, y en las revisiones anuales al menos durante 10 años después de la extirpación, sin que se haya establecido con seguridad la utilidad de la biopsia de ganglio centinela.

Hidroadenocarcinoma papilífero

Es frecuente que el hidroadenocarcinoma papilífero (HACP) se origine en un hidroadenoma papilífero preexistente. La mayoría de los casos descritos estaban localizados en la región anogenital de mujeres en edad media. Las lesiones consistían en tumoraciones excrecentes o nódulos subcutáneos, que a veces ulceraban la superficie que los recubría drenando un material sanguinolento, y en la mayoría de los casos se consideraron clínicamente como quistes sobreinfectados.

A pequeño aumento, el HACP muestra una apariencia que recuerda a la del hidroadenoma papilífero, ya que aparece constituido por una estructura quística con formaciones papilares protruyendo hacia el interior de este quiste. Una observación más cuidadosa demuestra una arquitectura irregular, con infiltración de los tejidos adyacentes. Las formaciones papilares están constituidas por un eje central de tejido fibrovascular tapizado por una doble hilera de células

epiteliales, entre las que se observa pleomorfismo nuclear y frecuentes figuras de mitosis²⁸.

Tratamiento

El HACP tiene potencial metastásico, debiendo extirparse en su totalidad. De los 9 ejemplos descritos en la literatura, 3 mostraban metástasis en los ganglios linfáticos regionales en el momento del diagnóstico, y en 2 se produjo la muerte como consecuencia de enfermedad metastásica diseminada.

Hidroadenocarcinoma apocrino

El hidroadenocarcinoma apocrino es más frecuente en varones alrededor de los 50 años. La neoplasia aparece como un nódulo subcutáneo asintomático con características clínicas inespecíficas.

El hidroadenocarcinoma apocrino aparece histopatológicamente como una neoplasia multilobulada, con islotes sólidos de células neoplásicas que varían en forma y tamaño, y que infiltran en profundidad de manera asimétrica (fig. 6). La presencia de formaciones tubulares es evidente en la mayoría de las lesiones, mostrando en ocasiones secreción por decapitación en el borde luminal²⁹.

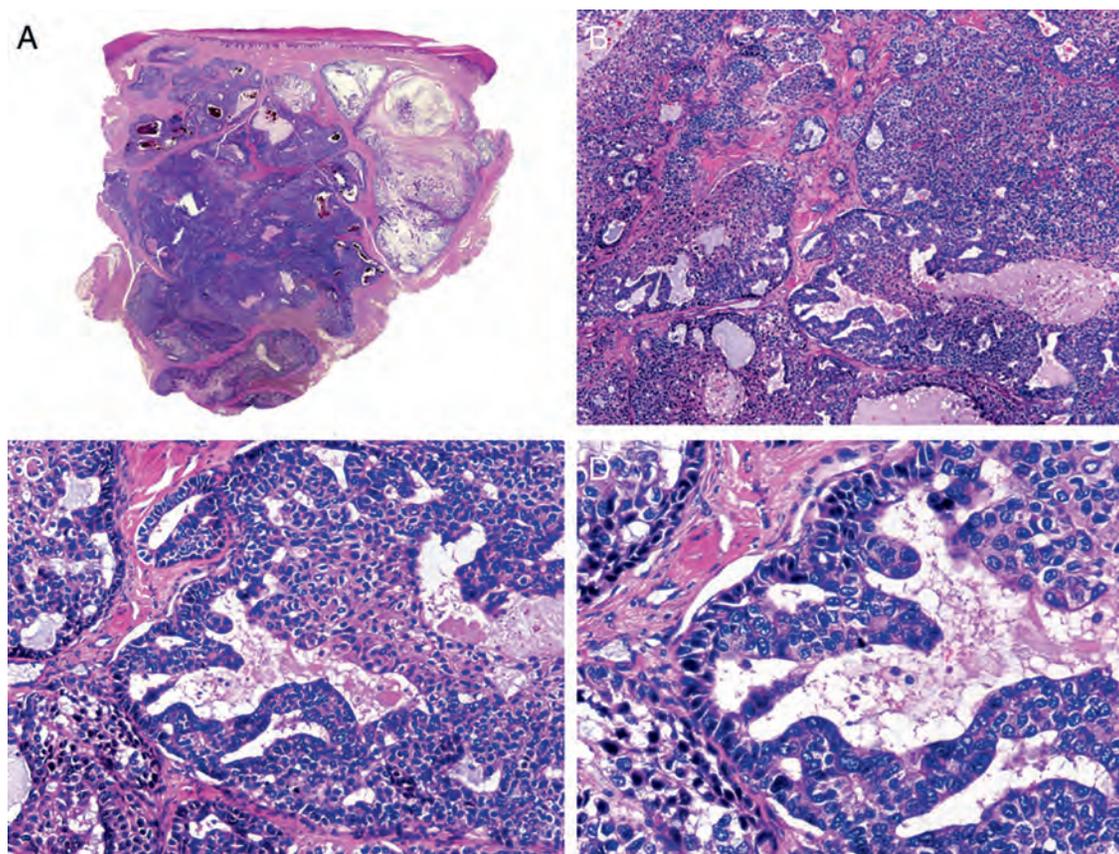


Figura 5 Características histopatológicas del carcinoma papilar. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia que infiltra todo el espesor de la dermis y se extiende al tejido celular subcutáneo. B. Agregados de células neoplásicas de forma y tamaño variable. C. Esbozos de formaciones papilares en algunos de los agregados neoplásicos. D. Detalle de las formaciones papilares. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

Tratamiento

A día de hoy el tratamiento de la enfermedad localizada es la extirpación quirúrgica completa. En los pocos casos publicados se ha observado que estos carcinomas presentan comportamiento biológico agresivo, con altas tasas de recurrencia local, así como metástasis con pronóstico desfavorable en general. Existe una publicación con buena respuesta a quimioterapia y radioterapia en un paciente con enfermedad diseminada³⁰.

Tumor mixto maligno

El tumor mixto maligno (TMM) no muestra características clínicas distintivas, apareciendo como un nódulo subcutáneo que en ocasiones ulcera la epidermis. A veces, la neoplasia infiltra los tejidos subyacentes, apareciendo adherida a planos profundos. El TMM muestra histopatológicamente una arquitectura irregular con presencia de un doble componente, epitelial y mesenquimal, con formación de ductos y pequeños túbulos en el interior del componente epitelial. Habitualmente el componente mesenquimal del tumor mixto maligno es mixoide (fig. 7) y, más rara vez, condroide u osteoide³¹.

Tratamiento

Más de la mitad de los ejemplos descritos de TMM han dado lugar a metástasis, tanto a los ganglios linfáticos regionales como a distancia, ocasionando la muerte a varios pacientes. Por lo tanto, únicamente la extirpación quirúrgica completa de la neoplasia, antes de que el proceso metastásico se haya iniciado, consigue la curación.

Cilindrocarcinoma

El cilindrocarcinoma es más frecuente por degeneración maligna de un cilindroma preexistente que originado *de novo*, siendo más frecuente en pacientes con lesiones múltiples. Son lesiones que tras años de estabilidad presentan un crecimiento rápido, incluso ulcerando la epidermis. Es frecuente que en el momento de la consulta la lesión ya infiltre la tabla ósea del cráneo subyacente.

Histopatológicamente, el cilindrocarcinoma (cc) aparece constituido por múltiples islotes de células basaloideas dispuestas con un patrón en rompecabezas (fig. 8), recordando a un cilindroma. A veces, ambas neoplasias, cilindroma y CC, están presentes en la misma lesión y puede observarse una transición gradual entre ellas. La asimetría arquitectural, así como la atipia citológica, con presencia de áreas de necrosis debe llevar al diagnóstico de CC³².

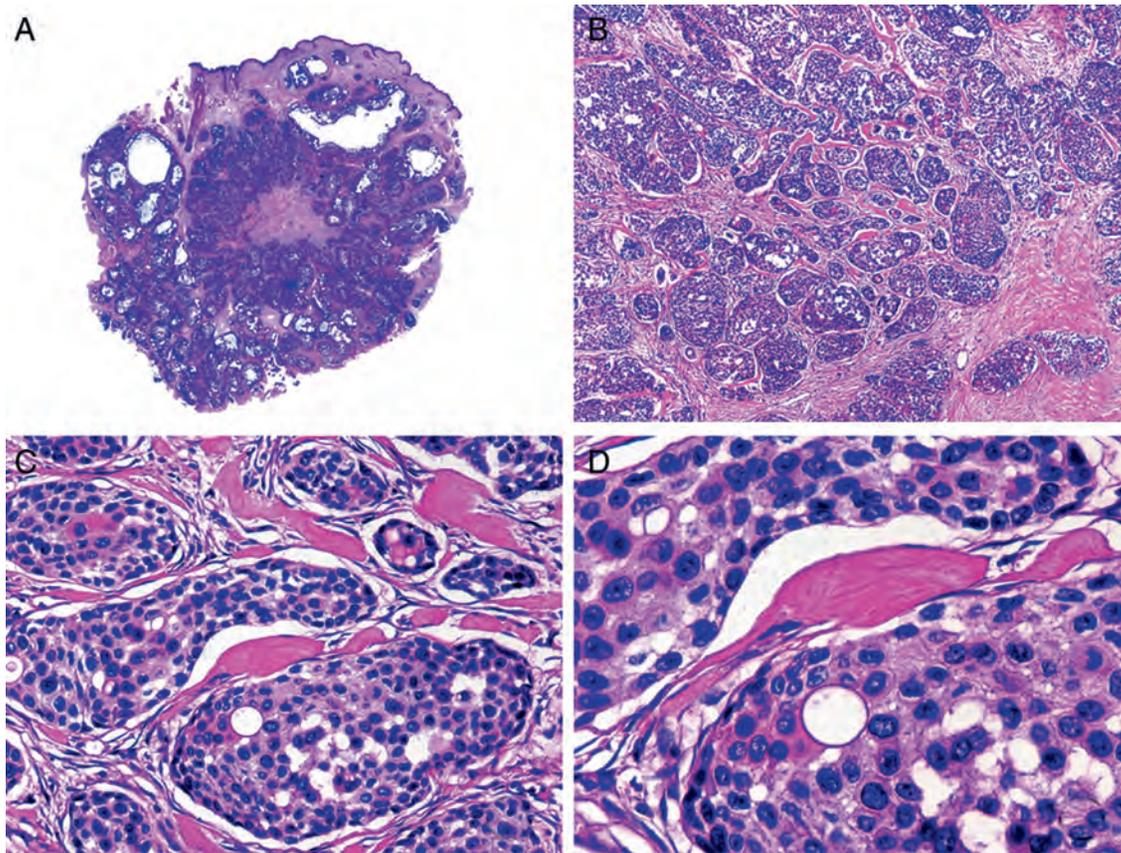


Figura 6 Características histopatológicas del hidroadenocarcinoma apocrino. A. Visión panorámica de una neoplasia que infiltra todo el espesor de la dermis. B. Variabilidad de agregados neoplásicos en forma y tamaño. C. Algunos agregados neoplásicos están constituidos por células de citoplasma pálido. D. Detalle de uno de los agregados neoplásicos mostrando diferenciación ductal. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

Tratamiento

El CC es un carcinoma de alto grado de malignidad y debe ser extirpado quirúrgicamente con márgenes amplios. De los 29 casos descritos en la literatura 11 dieron lugar a metástasis a distancia y 9 pacientes murieron como consecuencia de la enfermedad metastásica diseminada. La CMM ha sido propuesta como la mejor alternativa terapéutica³³.

Espiradenocarcinoma

Clínicamente suele presentarse como un espiradenoma de larga evolución, que repentinamente comienza a crecer. Es más frecuente en las extremidades, aunque puede aparecer en cualquier área corporal.

Histopatológicamente, los espiradenocarcinomas (EAC) se dividen en bien y mal diferenciados. Los primeros presentan hallazgos en común con el espiradenoma, apareciendo constituidos por agregados epiteliales de células basaloides, con múltiples formaciones ductales en su interior (fig. 9). Sin embargo, se trata de lesiones asimétricas y mal delimitadas, en las que los islotes de células epiteliales muestran gran variabilidad en forma y tamaño, con frecuentes áreas de necrosis e infiltración de los tejidos adyacentes. En los EAC mal diferenciados solo puede establecerse con seguridad el diagnóstico cuando se observan restos de un espiradenoma

en la vecindad de un carcinoma indiferenciado, porque la neoplasia está muy pobremente diferenciada y en algunos casos compuesta por células fusiformes y puede confundirse con un sarcoma³⁴.

Tratamiento

El EAC debe extirparse quirúrgicamente en su totalidad, al ser un carcinoma de alto grado de malignidad. De los 31 casos descritos en la literatura, 12 presentaban metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, y al menos 5 pacientes murieron como consecuencia de enfermedad metastásica. Establecer el grado de diferenciación en el momento del diagnóstico es crucial para el pronóstico, ya que las neoplasias mejor diferenciadas muestran un comportamiento biológico más indolente y prácticamente nunca desarrollan metástasis³⁵.

Carcinoma siringoide

El carcinoma siringoide (CSi) se presenta como una lesión de crecimiento lento, con preferencia por localizarse en la cabeza. Aparece como una placa o nódulo subcutáneo de llamativa dureza a la palpación.

Histopatológicamente, el CSi aparece constituido por múltiples estructuras ductales y pequeños quistes que ocu-

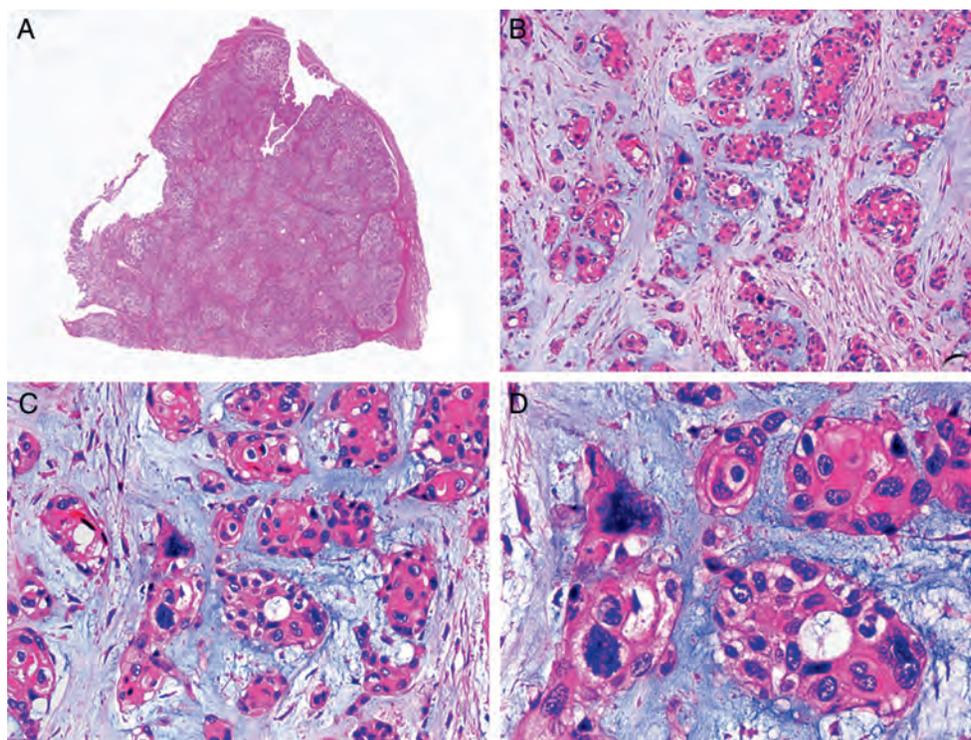


Figura 7 Características histopatológicas del tumor mixto maligno. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia mal delimitada. B. Agregados de células epiteliales neoplásicas inmersas en un estroma mixoide. C. Los agregados neoplásicos están constituidos por células de núcleo atípico y pleomórfico. D. Alguno de los agregados neoplásicos muestra evidencia de diferenciación ductal. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

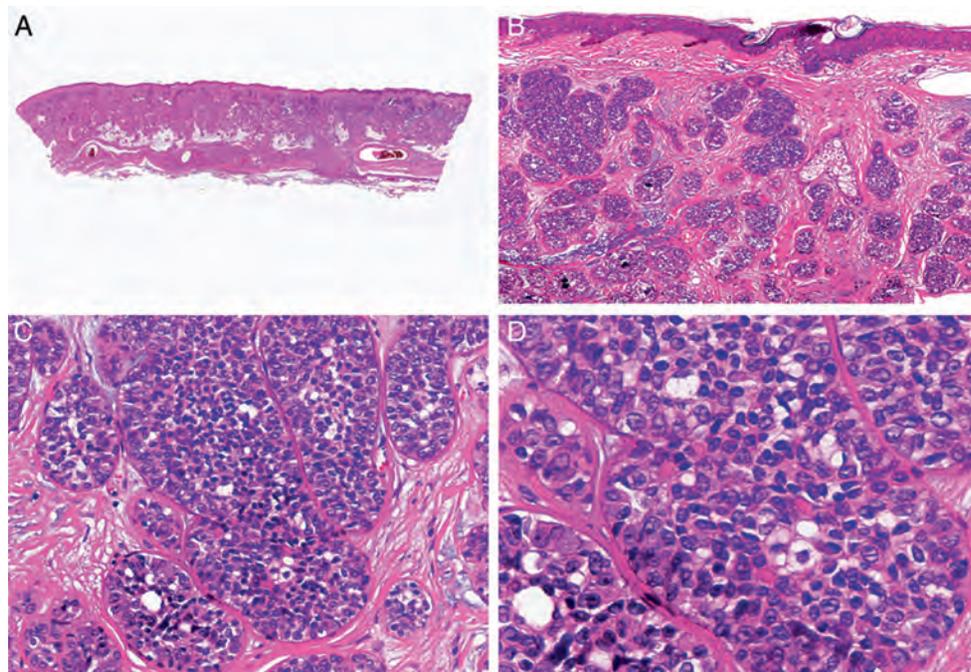


Figura 8 Características histopatológicas del cilindrocarcinoma. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia mal delimitada que infiltra todo el espesor de la dermis. B. La neoplasia está constituida por agregados de células neoplásicas basaloides. C. Estos agregados se distribuyen con un patrón en «rompecabezas» acoplándose unos con otros. D. Detalle de uno de los agregados de células neoplásicas rodeados por una gruesa membrana basal. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

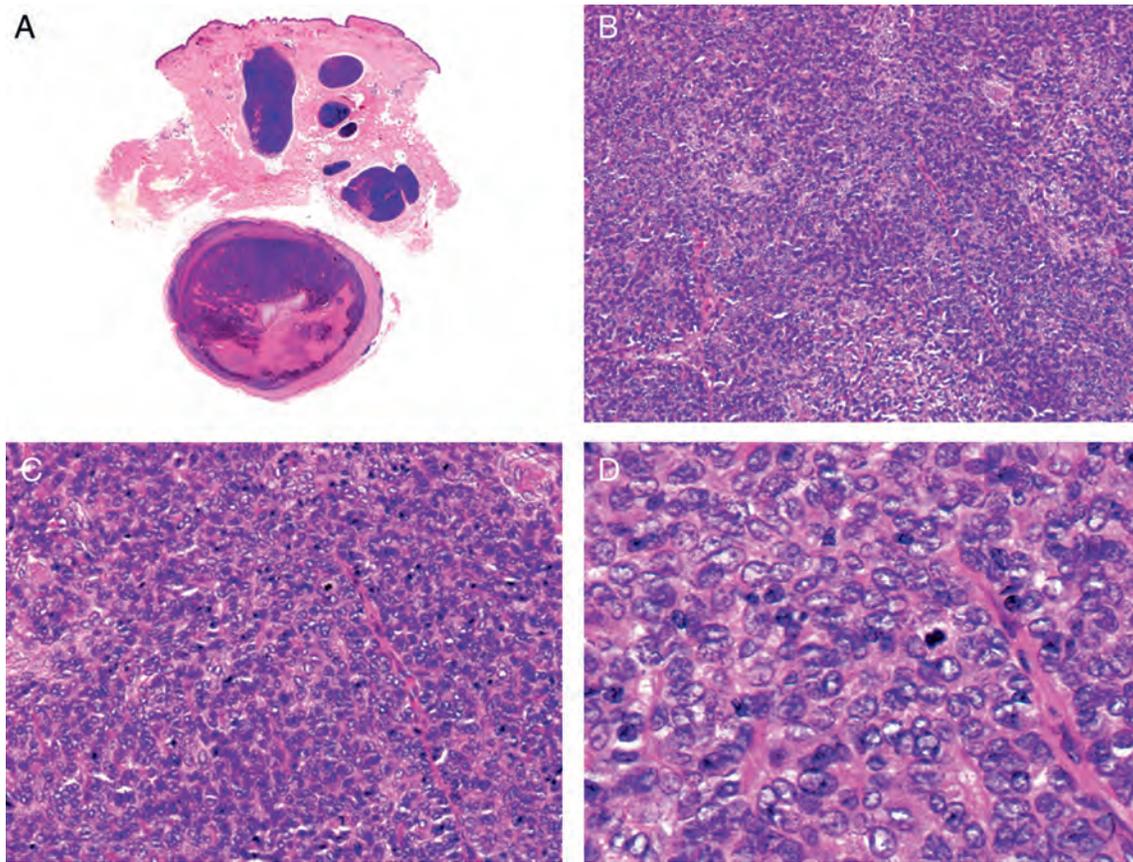


Figura 9 Características histopatológicas del espiradenocarcinoma. A. Visión panorámica mostrando un espiradenoma en la dermis y un nódulo de espiradenocarcinoma en el tejido celular subcutáneo. B. El nódulo de espiradenocarcinoma está constituido por una sábana de las células neoplásicas. C. Estas células neoplásicas muestran núcleos pleomórficos y frecuentes figuras de mitosis. D. Detalle a gran aumento de las células neoplásicas, varias de ellas en mitosis. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

pan todo el espesor de la dermis, y a menudo infiltran el tejido celular subcutáneo con destrucción de estructuras adyacentes³⁶ (fig. 10).

Tratamiento

El CSI muestra un carácter destructivo local y el tratamiento debe conseguir la extirpación quirúrgica completa, siendo la CMM el tratamiento de elección, con mejores resultados siempre que no existan áreas en las que aparentemente la neoplasia «salta» zonas de la dermis, sin evidencia de agregados tumorales, que no deberán interpretarse como un origen multifocal. En general la quimioterapia y la radioterapia se han utilizado para tratar tumores metastásicos. Se han descrito casos en los que la radioterapia consiguió un control local de la enfermedad³⁶⁻³⁹. Existe poca experiencia con la quimioterapia, habiéndose obtenido solo respuesta temporal en algunos casos³⁷⁻⁴¹.

Porocarcinoma

El porocarcinoma (PC) es una neoplasia de adultos y personas de edad avanzada, que se desarrolla más frecuentemente

en las extremidades inferiores (fig. 9) como una lesión nodular o tumoral, a veces de superficie verrugosa y otras veces ulcerada. La mayoría de los casos de PC aparecen *de novo*, aunque también hay casos que provienen de una malignización de un poroma preexistente de largo tiempo de evolución.

Histopatológicamente el PC muestra características arquitecturales típicas de lesiones malignas, con asimetría en forma y tamaño y mala delimitación. Está compuesto por agregados de células neoplásicas de 2 tipos: poroides y cuticulares. En algunos agregados neoplásicos se observan pequeñas formaciones ductales rodeadas de células cuticulares (fig. 11). En algunos casos de PC la neoplasia es tan indiferenciada que no es posible distinguir estos 2 tipos citológicos. Es frecuente el epidermotropismo y en algunos casos es tan marcado que es difícil establecer desde el punto de vista histopatológico si estamos ante una lesión primaria o ante una metástasis epidermotropa⁴².

Tratamiento

Aproximadamente el 20% de los PC descritos produjeron metástasis a los ganglios linfáticos regionales⁴². En este

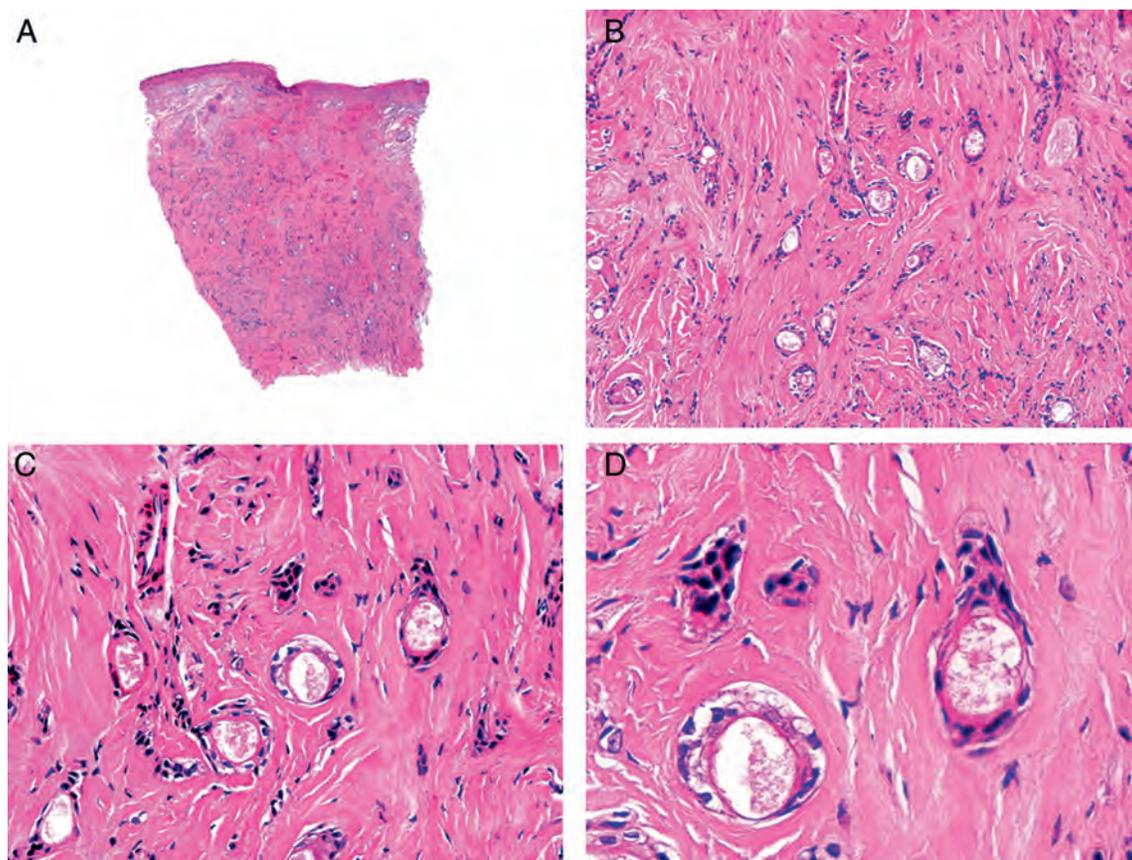


Figura 10 Características histopatológicas del carcinoma siringoide. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia mal delimitada que infiltra todo el espesor de la dermis. B. La neoplasia está constituida por pequeñas formaciones ductales inmersas en un estroma esclerótico. C. Estas formaciones ductales están tapizadas por una hilera de células epiteliales y en algunas de ellas se observa una prolongación «en renacuajo» de la pared epitelial. D. Detalle a gran aumento de las células epiteliales que tapizan los ductos sin mostrar imágenes de atipia citológica. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

grupo con metástasis la mortalidad fue del 67%⁴². La extirpación mediante la CMM es el tratamiento de elección, observándose menor tasa de recurrencias y metástasis⁴³. Se ha postulado el papel de los genes *HRAS* y *EGFR* en la histogénesis de algunas variantes de PC, lo que podría implicar la aparición de nuevas terapias dirigidas en un futuro cercano⁴⁴.

Carcinoma aneal microquístico

El carcinoma aneal microquístico (CAM) es una neoplasia de crecimiento lento localizada preferentemente en la piel de la región nasolabial y periorbitaria⁴⁵. Consiste en un nódulo o placa solitaria de consistencia firme, cuya superficie puede presentar aspecto de piel normal, atrófica o descamativa, y raramente se ulcera.

Histopatológicamente el CAM se extiende profundamente en la dermis (fig. 12) y, con frecuencia, infiltra el tejido celular subcutáneo, pudiendo afectar incluso a la fascia y al músculo esquelético subyacente, con frecuente infiltración perineural en las áreas profundas de la lesión. El CAM está constituido por 3 componentes, dispuestos de forma estratificada horizontal. Las áreas superficiales presentan estructuras quísticas rodeadas de células escamosas eosinó-

filas y/o pálidas. En los estratos centrales de la neoplasia se observan islotes sólidos de células pálidas o eosinófilas, de forma y tamaño variable entremezclados con pequeñas formaciones ductales redondeadas inmersas en un estroma esclerótico, y en la profundidad de la neoplasia existen estructuras tubulares alargadas, con material eosinófilo homogéneo en su interior. Todas estas estructuras epiteliales están inmersas en un estroma densamente desmoplásico o esclerótico⁴⁵.

Tratamiento

El CAM es localmente destructivo. Debido a su mala circunscripción y la extensión en profundidad invadiendo el tejido celular subcutáneo, musculoesquelético e incluso al hueso, la CMM es el tratamiento de elección⁴⁶. Como consecuencia de su estroma es relativamente resistente a la radioterapia y no hay experiencia con quimioterapia⁴⁷, aunque en casos que no se consiguen márgenes libres de tumoración se puede utilizar radioterapia adyuvante en dicha área⁴⁸. Las metástasis son muy raras, pero no es rara la recurrencia, habiéndose descrito hasta 30 años después de la extirpación original, lo que refuerza la importancia del seguimiento de estos pacientes a largo plazo⁴⁶.

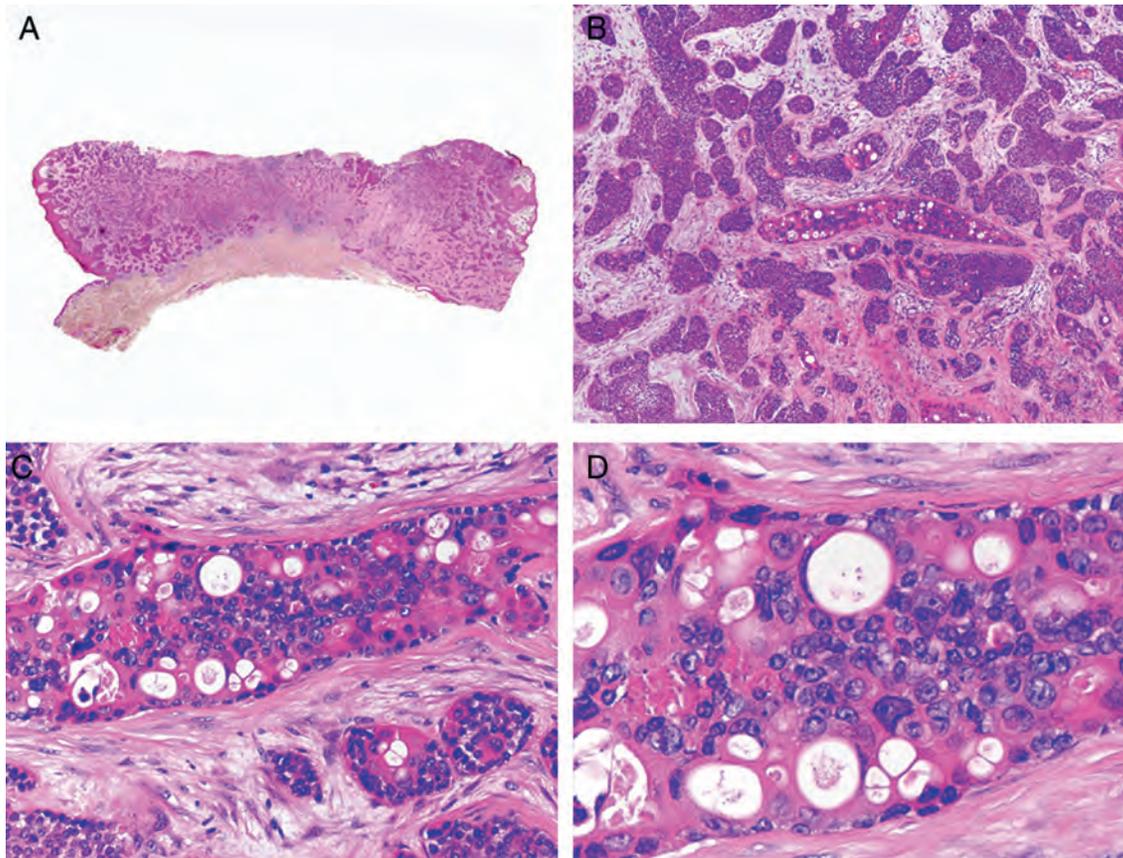


Figura 11 Características histopatológicas del porocarcinoma. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia ulcerada que infiltra todo el espesor de la dermis. B. Agregados neoplásicos de forma y tamaño variable. C. Algunos agregados neoplásicos muestran diferenciación ductal. D. Detalle de los pequeños ductos tapizados por células cuticulares. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

Carcinoma adenoide quístico

Esta neoplasia aparece como uno o varios nódulos dérmicos que confluyen formando una placa indurada que con frecuencia infiltra el tejido celular subcutáneo y aparece adherida a tejidos profundos. El cuero cabelludo es la localización más frecuente, aunque también puede desarrollarse en otras áreas corporales.

El carcinoma adenoide quístico (CAQ) primitivamente cutáneo aparece histopatológicamente como una neoplasia mal delimitada, constituida por agregados epiteliales que infiltran en profundidad. Estos agregados, compuestos de células basaloideas, varían mucho en forma y tamaño de unas zonas a otras (fig. 13), y de manera casi constante presentan infiltración peri y/o endoneural en las áreas profundas de la lesión. Las células neoplásicas se disponen con un patrón en el que alternan áreas sólidas con otras cribiformes, y es frecuente observar depósitos de membrana basal en el espesor de los agregados tumorales⁴⁹.

Tratamiento

El carcinoma adenoide quístico cutáneo es un carcinoma de bajo grado de malignidad, que habitualmente se comporta de manera destructiva local, pero que también posee capa-

cidad para metastatizar. Debe realizarse una extirpación quirúrgica completa de la tumoración, con márgenes de al menos 2 cm⁴⁹ o mediante CMM como mejor opción⁵⁰. La radioterapia adyuvante o incluso definitiva en casos no extirpables o con invasión perineural se ha mostrado de utilidad⁵¹.

Carcinoma mucinoso

El carcinoma mucinoso primitivamente cutáneo (CMPC) es algo más frecuente en varones, localizándose casi siempre en la cabeza. Se presenta generalmente como un nódulo solitario, con una apariencia variable de la epidermis que lo recubre y que raramente se ulcera. Un dato clínico al que se le ha dado valor es el carácter translúcido de la lesión al observarla por transiluminación, y que se debe al alto contenido de mucina en el estroma tumoral.

Histopatológicamente, el CMPC muestra una arquitectura muy característica, apareciendo constituida por pequeños islotes de células neoplásicas basaloideas rodeados por lagos de mucina, que están separados unos de otros por delgados septos conectivos, compartimentalizando la tumoración (fig. 14). A veces pueden observarse agregados epiteliales neoplásicos en la dermis profunda o en el tejido celular subcutáneo, a cierta distancia del componente principal

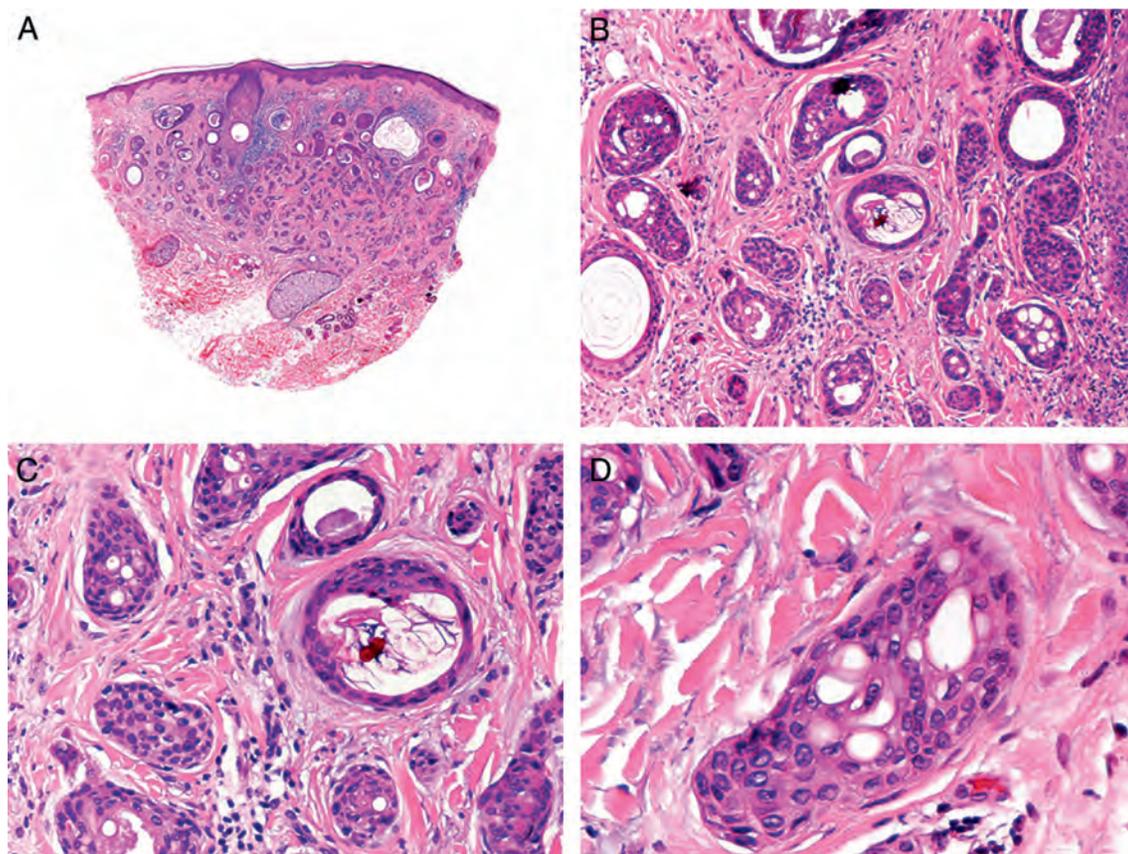


Figura 12 Características histopatológicas del carcinoma aneal microquístico. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia que infiltra todo el espesor de la dermis. B. Agregados sólidos y pequeños quistes conteniendo queratina. C. Algunos agregados tumorales muestran formaciones ductales diminutas. D. Detalle de las pequeñas formaciones ductales en algunos de los agregados neoplásicos. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

de la neoplasia, lo que explicaría la tendencia a persistir de este carcinoma después de una extirpación quirúrgica incompleta.

El carcinoma mucinoso es poco frecuente como neoplasia primitivamente cutánea. La mayoría de los casos localizados en la piel son metastásicos. Hoy en día no disponemos de ninguna técnica histopatológica o inmunohistoquímica que nos permita diferenciar un CMPC de uno metastásico, hecho que es de vital importancia, ya que las metástasis cutáneas de un carcinoma mucinoso son indicativas de muy mal pronóstico, mientras que el carcinoma mucinoso primario cutáneo, aunque capaz de causar metástasis en los ganglios linfáticos regionales o a distancia, generalmente presenta un comportamiento biológico indolente. Por lo tanto, ante cualquier paciente con un carcinoma mucinoso en la piel debe descartarse que se trate de una metástasis cutánea desde un carcinoma mucinoso visceral, sobre todo de mama o de colon. Estudios recientes han postulado un diferente patrón de citoqueratinas entre el carcinoma mucinoso primario cutáneo y el carcinoma mucinoso metastásico en la piel⁵².

Tratamiento

El CMPC es un carcinoma de bajo grado de malignidad, localmente destructivo, pero solo rara vez metastatiza.

La extirpación con márgenes amplios de al menos 1 cm genera una tasa de recurrencias de aproximadamente el 34%, pudiéndose reducir al 13% cuando se utiliza CMM⁵³.

Carcinoma de células en anillo de sello

Este raro tumor se presenta generalmente en personas de edad avanzada, afectando sobre todo a los párpados y más rara vez a las axilas, en forma de nódulo o engrosamiento difuso de la piel, lo que con frecuencia motiva que se confunda clínicamente con procesos inflamatorios.

Lo más característico de este carcinoma es la morfología en anillo de sello de las células neoplásicas (fig. 15). Estas células son bastante monomorfas y sin atipia evidente, por lo que pueden ser mal interpretadas como histiocitos espumosos simulando un proceso inflamatorio⁵⁴. La neoplasia está constituida por cordones de células, pequeños islotes sólidos e incluso células neoplásicas aisladas inmersas en un estroma esclerótico.

Antes de establecer un diagnóstico de carcinoma de células en anillo de sello (CCAS) primario de párpado se debe descartar que la lesión corresponda a una metástasis palpebral desde un CCAS de otra localización.

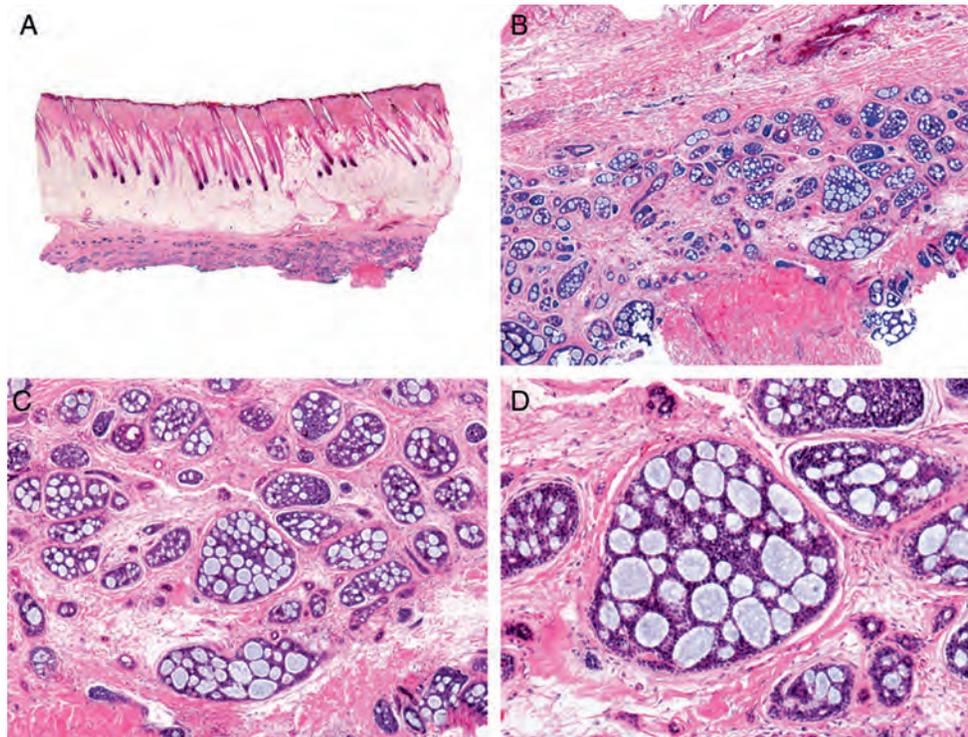


Figura 13 Características histopatológicas del carcinoma adenoide-quístico. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia mal delimitada que infiltra la fascia subcutánea. B. A mayor aumento los agregados de células neoplásicas muestran un patrón adenoide-quístico. C. Agregados neoplásicos con patrón adenoide-quístico de forma y tamaño variable. D. Detalle a mayor aumento de las células neoplásicas. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

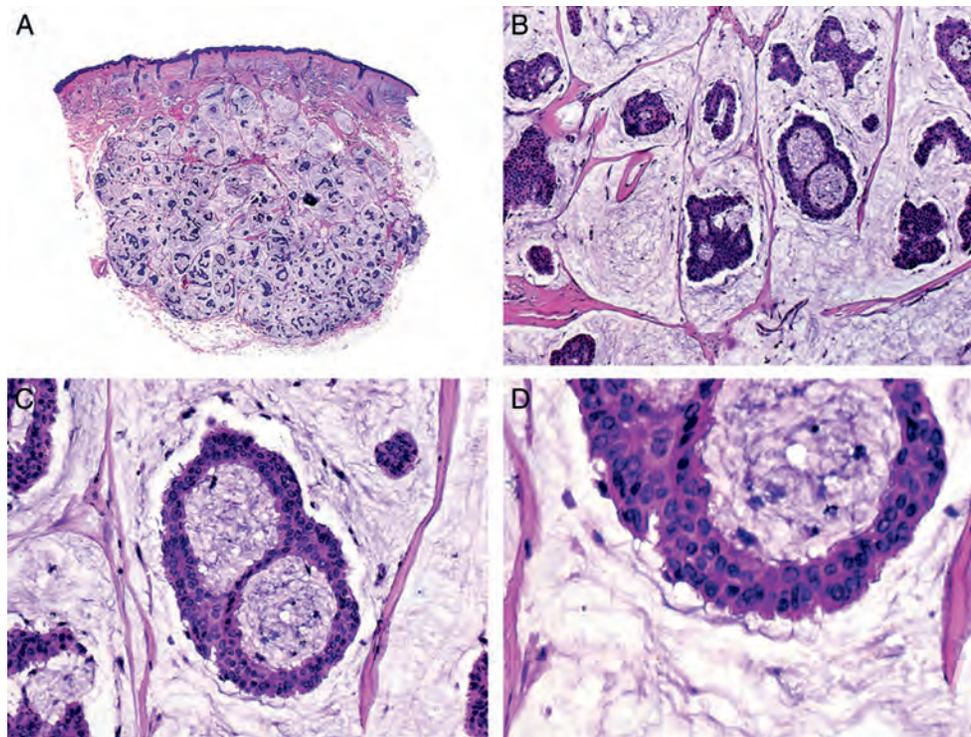


Figura 14 Características histopatológicas del carcinoma mucinoso. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia con abundante estroma mixoide. B. Delgados tabiques de tejido conectivo compartimentalizan la neoplasia. C. Las células neoplásicas son basaloides y están rodeadas de un estroma mixoide. D. Detalle a gran aumento de las células neoplásicas. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

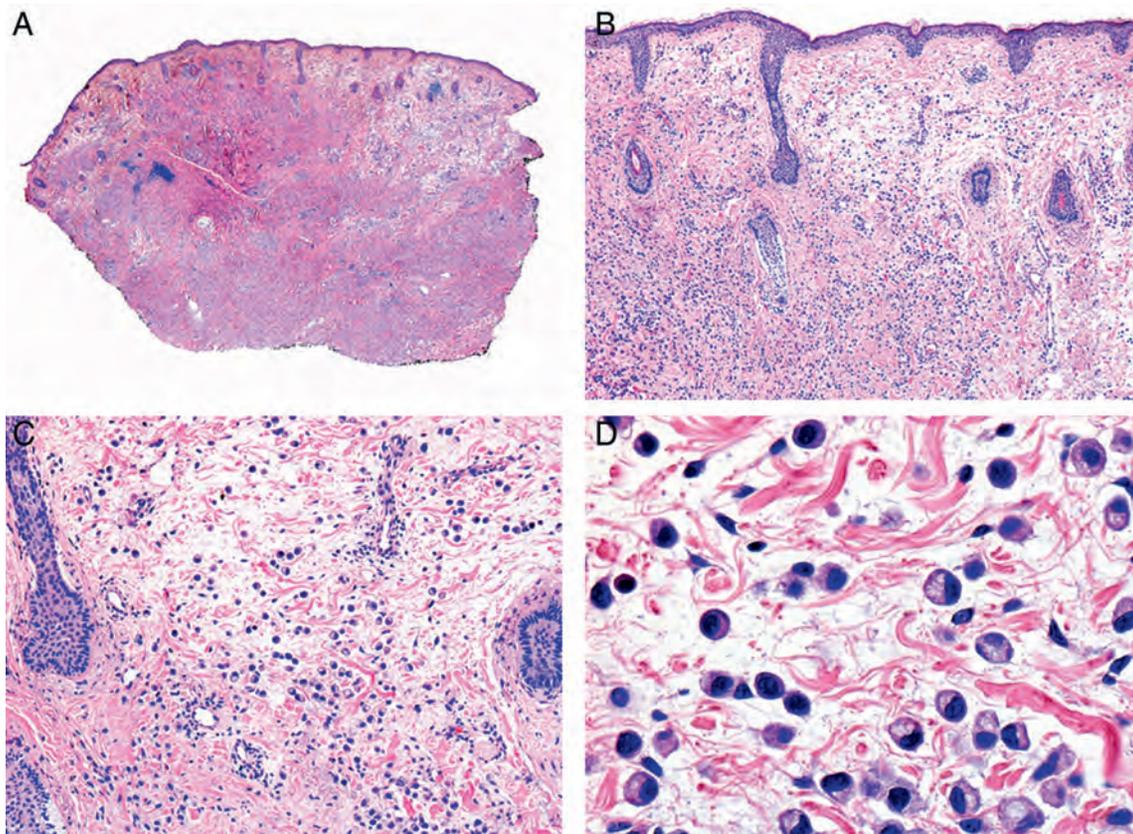


Figura 15 Características histopatológicas del carcinoma de células en anillo de sello de párpado. A. Visión panorámica mostrando una neoplasia mal delimitada que infiltra todo el espesor de la dermis. B. La neoplasia está constituida por células aisladas salpicadas por la dermis. C. En algunas áreas el estroma de la neoplasia es mixoide. D. Detalle a gran aumento de las células neoplásicas con morfología en anillo de sello. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

Tratamiento

Parece ser que el CCAS de párpado es una neoplasia con un alto potencial para producir metástasis a distancia³⁹. El tipo de tratamiento va a depender de la localización de la neoplasia, pudiendo realizarse con facilidad la extirpación amplia en casos axilares, mientras que aquellos que aparecen en los párpados van a requerir márgenes amplios, y con frecuencia requieren la exenteración orbitaria. La CMM ha mostrado mejor capacidad de conseguir márgenes libres. En casos en que no se consiguen márgenes libres parece que la radioterapia adyuvante es de utilidad⁵⁵.

Enfermedad de Paget extramamaria

Esta rara neoplasia es más frecuente en mujeres de edad avanzada. Se presenta como una mácula o placa eritematosa de bordes netos y superficie descamativa, cuya localización preferente es el área genital.

Histopatológicamente, la enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) se caracteriza por la presencia intraepitelial de células de Paget que son células grandes, con un citoplasma amplio y pálido y un núcleo redondo y pleomórfico con nucléolos prominentes. A veces estas células muestran evidencia de vacuolización citoplasmática o incluso

formaciones glandulares intraepidérmicas. Así mismo, la distribución de estas células neoplásicas también es característica, distribuyéndose como células aisladas o en pequeños grupos salpicadas por todas las capas del epitelio de la epidermis y los anejos conformando un patrón pagetoide (fig. 16).

Tratamiento

La enfermedad de Paget extramamaria presenta un comportamiento biológico indolente, con recurrencias frecuentes, pero son muy escasos los casos descritos que han originado metástasis a ganglios linfáticos, y solo en casos de muy larga evolución⁵⁶. La extirpación completa es el tratamiento de elección, algo no siempre fácil de realizar con seguridad, ya que es frecuente que la lesión muestre áreas salpicadas de epidermis respetada en medio de la proliferación^{57,58}. La CMM es el tratamiento de elección⁵⁹, aunque se han descrito también buenos resultados tras tratamientos con imiquimod al 5% y tazaroteno tópicos⁶⁰, radioterapia local^{61,62} y la terapia fotodinámica⁶³. La presencia de acantólisis epidérmica⁵⁸, la afectación dérmica o linfovascular⁶⁴ y la positividad para Her2/neu⁶⁵ se han propuesto como factores de riesgo para la recurrencia.

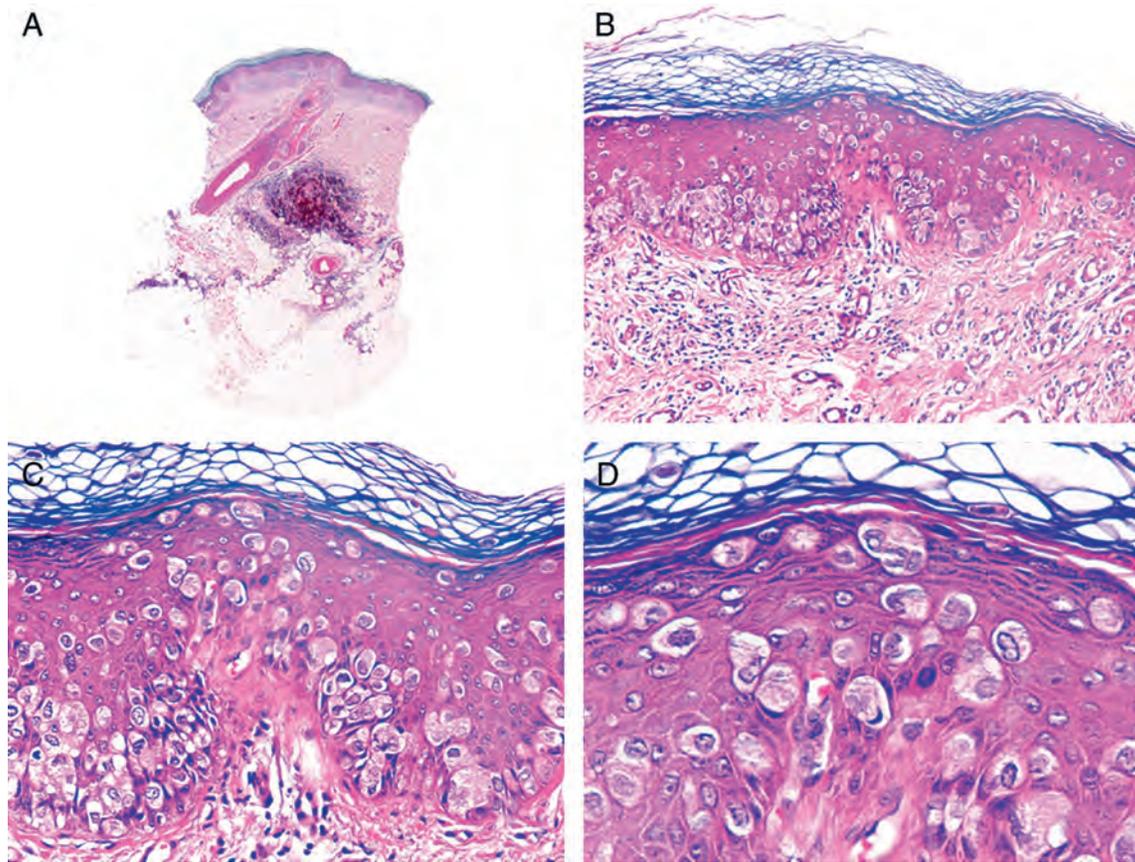


Figura 16 Características histopatológicas de la enfermedad de Paget extramamaria. A. Visión panorámica mostrando una lesión intraepidérmica. B. La neoplasia está constituida por células neoplásicas aisladas salpicando la epidermis. C. Estas células neoplásicas muestran un núcleo pleomórfico y abundante citoplasma pálido. D. Detalle de las células neoplásicas salpicando la epidermis. (Hematoxilina-eosina, A $\times 10$, B $\times 40$, C $\times 200$, D $\times 400$).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Lineaweaver WC, Wang TN, LeBoit PL. Pilomatrix carcinoma. *J Surg Oncol.* 1988;37:171-4.
- Niedermeyer HP, Peris K, Höfler H. Pilomatrix carcinoma with multiple visceral metastases. Report of a case. *Cancer.* 1996;77:1311-4.
- Ackerman AB, de Viragh PA, Chongchitnant N. Matrical carcinoma. En: *Neoplasms with follicular differentiation.* Philadelphia: Lea &Febiger; 1993. p. 661-75.
- McCulloch TA, Singh S, Cotton DW. Pilomatrix carcinoma and multiple pilomatrixomas. *Br J Dermatol.* 1996;134:368-71.
- Sau P, Lupton GP, Graham JH. Pilomatrix carcinoma. *Cancer.* 1993;71:2491-8.
- Hardisson D, Linares MD, Cuevas-Santos J, Contreras F. Pilomatrix carcinoma: A clinicopathologic study of six cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2001;23:394-401.
- Lazar AJ, Calonje E, Grayson W, Dei Tos AP, Mihm MC Jr, Redston M, et al. Pilomatrix carcinomas contain mutations in CTNNB1, the gene encoding beta-catenin. *J Cutan Pathol.* 2005;32:148-57.
- Sable D, Snow SN. Pilomatrix carcinoma of the back treated by Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg.* 2004;30:1174-6.
- Melancon JM, Tom WL, Lee RA, Jackson M, Jiang SI. Management of pilomatrix carcinoma: A case report of successful treatment with Mohs micrographic surgery and review of the literature. *Dermatol Surg.* 2011;37:1798-805.
- Moreno C, Jacyk WK, Judd MJ, Requena L. Highly aggressive extraocular sebaceous carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2001;23:450-5.
- Wolfe JT, Wick MR, Campbell RJ. Sebaceous carcinoma of the oculocutaneous adnexa and extraocular skin. En: Wick MR, editor. *Pathology of unusual malignant cutaneous tumors.* New York: Marcel Dekker; 1985. p. 77-107.

12. Wolfe JT III, Yeatts RP, Wick MR, Campbell RJ, Waller RR. Sebaceous carcinoma of the eyelid: Errors in clinical and pathologic diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 1984;8:597–606.
13. Yount AB, Bylund D, Pratt SG, Greenway HT. Mohs micrographic excision of sebaceous carcinoma of the eyelids. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20:523–9.
14. Chang AY, Miller CJ, Elenitsas R, Newman JG, Sobanko JF. Management considerations in extraocular sebaceous carcinoma. *Dermatol Surg.* 2016;42:S57–65.
15. Cohen PR. Sebaceous carcinoma of the ocular adnexa and the Muir-Torre syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:279–80.
16. Parekh V, Guerrero CE, Knapp CF, Elmetts CA, McKay KM. A histological snapshot of hypothetical multistep progression from nevus sebaceus to invasive syringocystadenocarcinoma papilliferum. *Am J Dermatopathol.* 2016;38:56–62.
17. Dhawan SS, Nanda VS, Grekin S, Rabinovitz HS. Apocrine adenocarcinoma: Case report and review of the literature. *J Dermatol Surg Oncol.* 1990;16:468–70.
18. Hediger E. Zur Frage des Plasmocytoms (granulationsplasmocytom in Kombination mit einem krebsig umgewandelten Schweissdrusenadenom des Kopfes behaarten). *Frankfurt Zeitschr Pathol.* 1911;7:343–50.
19. Maier T. Autoptisch gesichertes metastasierendes schweissdrusenkarzinom auf dem Boden eines Naevus syringo-adenomatosus papilliferus. *Zentralbl Allg Pathol.* 1949;85:377–80.
20. Seco Navedo MA, Fresno Forcelledo M, Orduña Domingo A, Junco Petrement P, Soler Sanchez T. Syringocystadenome maligne papillifere a evolution. Présentation d'un cas. *Ann Dermatol Venereol.* 1982;109:685–9.
21. Numata M, Hosoe S, Itoh N, Munakata Y, Hayashi S, Maruyama Y. Syringadenocarcinoma papilliferum. *J Cutan Pathol.* 1985;12:3–7.
22. Arslan H, Diyarbakir M, Batur S, Demirkesen C. Syringocystadenocarcinoma papilliferum with squamous cell carcinoma differentiation and with locoregional metastasis. *J Craniofac Surg.* 2013;24:e38–40.
23. Rao PB, Ghosh S, Mohapatra M, Philip NP, Kumar PR, Manam S, et al. Chemoradiotherapy in a case of malignant syringocystadenocarcinoma papilliferum of vulva with locoregional failure. *Case Rep Oncol Med.* 2015;2015:638294.
24. Chamberlain RS, Huber K, White JC, Travaglino-Parda R. Apocrine gland carcinoma of the axilla: Review of the literature and recommendations for treatment. *Am J Clin Oncol.* 1999;22:131–5.
25. Robson A, Lazar AJ, Ben Nagi J, Hanby A, Grayson W, Feinmesser M, et al. Primary cutaneous apocrine carcinoma: A clinico-pathologic analysis of 24 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:682–90.
26. Kao GF, Helwig EB, Graham JH. Aggressive digital papillary adenoma and adenocarcinoma. A clinicopathological study of 57 patients, with histochemical, immunopathological, and ultrastructural observations. *J Cutan Pathol.* 1987;14:129–46.
27. Duke WH, Sherrod TT, Lupton GP. Aggressive digital papillary adenocarcinoma (aggressive digital papillary adenoma and adenocarcinoma revisited). *Am J Surg Pathol.* 2000;24:775–84.
28. Biddlestone LR, McLaren KM, Tidman MJ. Malignant hidradenoma. A case report demonstrating insidious histological and clinical progression. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16:474–7.
29. Borradori L, Hertel R, Balli-Antures M, Zala L. Metastatic eccrine sweat gland carcinoma: Case report. *Dermatologica.* 1988;177:295–9.
30. Miller DH, Peterson JL, Buskirk SJ, Vallow LA, Ta R, Joseph R, et al. Management of metastatic apocrine hidradenocarcinoma with chemotherapy and radiation. *Rare Tumors.* 2015;7:6082.
31. Scott A, Metcalf JS. Cutaneous malignant mixed tumor Report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 1988;10:335–42.
32. Tsambaos D, Greither A, Orfanos CE. Multiple malignant Spiegler tumors with brachydactyly and racket-nails. Light and electron microscopic study. *J Cutan Pathol.* 1979;6:31–41.
33. Lo JS, Peschen M, Snow SN, Oriba HA, Mohs FE. Malignant cylindroma of the scalp. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991;17:897–901.
34. Wick MR, Goellner JR, Wolfe JT. Adnexal carcinomas of the skin I. Eccrine carcinomas. *Cancer.* 1985;56:1147–62.
35. Van der Horst MP, Marusic Z, Hornick JL, Luzar B, Brenn T. Morphologically low-grade spiradenocarcinoma: A clinicopathologic study of 19 cases with emphasis on outcome and MYB expression. *Mod Pathol.* 2015;28:944–53.
36. Cabbabe DB. Eccrine gland adenocarcinoma of the chin. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69:521–3.
37. Whittington R, Browning ME, Farrell GR, Miremedi A. Radiation therapy and chemotherapy in malignant sweat gland tumors. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15:1093–7.
38. Piedbois P, Breau JL, Morere JF, Israel L. Sweat gland carcinoma with bone and visceral metastases. *Cancer.* 1987;60:170–2.
39. Mertens WC, Shum DT, Gilchrist JA. Adenocarcinoma of the eccrine sweat gland: Response to both combination chemotherapy and local field irradiation. *Eur J Cancer.* 1996;32A:372–3.
40. Okada N, Ota J, Sato K, Kitano Y. Metastasizing eccrine sweat gland carcinoma, report of a case. *Arch Dermatol.* 1984;120:768–9.
41. Conley CJ, Schau P, Kelsen DP, Sordillo P, Huvos AG. Chemotherapy of metastatic sweat gland carcinoma. A retrospective review. *Am J Clin Oncol.* 1985;8:307–11.
42. Snow SN, Reizner GT. Eccrine porocarcinoma of the face. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:306–11.
43. Tolkachjov SN, Hocker TL, Camilleri MJ, Baum CL. Treatment of porocarcinoma with Mohs micrographic surgery: The Mayo Clinic experience. *Dermatol Surg.* 2016;42:745–50.
44. Harms PW, Hovelson DH, Cani AK, Omata K, Haller MJ, Wang ML, et al. Porocarcinomas harbor recurrent HRAS-activating mutations and tumor suppressor inactivating mutations. *Hum Pathol.* 2016;51:25–31.
45. Goldstein DJ, Barr RJ, Santa Cruz DJ. Microcystic adnexal carcinoma. *Cancer.* 1982;50:566–72.
46. Burns MK, Chen SP, Goldberg LH. Microcystic adnexal carcinoma. Ten cases treated with Mohs micrographic surgery. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20:429–34.
47. Wetter R, Goldstein GD. Microcystic adnexal carcinoma: A diagnostic and therapeutic challenge. *Dermatol Ther.* 2008;21:452–8.
48. Baxi S, Deb S, Weedon D, Baumann K, Poulsen M. Microcystic adnexal carcinoma of the skin: The role of adjuvant radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2010;54:477–82.
49. Van der Kwast TH, Vuzevski VD, Ramaekers F, Bousema MT, Van Joost T. Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma: case report, immunohistochemistry, and review of the literature. *Br J Dermatol.* 1988;118:567–77.
50. Lee SJ, Yang WI, Kim SK. Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma arising in umbilicus. *J Pathol Transl Med.* 2016;50:322–4.
51. Mendenhall WM, Dagan R, Bryant CM, Amdur RJ. Definitive radiotherapy for skin and adenoid cystic carcinoma with perineural invasion. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2016;77:169–72.
52. Eckert F, Schmid U, Hardmeier T, Altmannsberg M. Cytokeratin expression in mucinous sweat gland carcinomas: an immunohistochemical analysis of four cases. *Histopathology.* 1992;21:161–5.
53. Chavez A, Linos K, Samie FH. Primary cutaneous mucinous carcinoma of the eyelid treated with Mohs surgery. *JAAD Case Rep.* 2015;1:85–7.
54. Jakobiec FA, Austin P, Iwamoto T, Trokel SL, Marquardt MD, Harrison W. Primary infiltrating signet-ring carcinoma of the eyelids. *Ophthalmology.* 1983;90:291–9.

55. Hansen MS, Chi SL, Cummings T, Woodward JA. Uncorrectable ptosis: Primary cutaneous signet-ring cell carcinoma. *Dermatol Online J*. 2013;19:19615.
56. Chiba H, Kazama T, Takenouchi T, Nomoto S, Yamada S, Tago O, et al. Two cases of vulval pigmented extramammary Paget's disease: Histochemical and immunohistochemical studies. *Br J Dermatol*. 2000;142:1190-4.
57. Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:24-7.
58. Shaco-Levy R, Bean SM, Vollmer RT, Papalas JA, Bentley RC, Selim MA, et al. Paget disease of the vulva: a histologic study of 56 cases correlating pathologic features and disease course. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29:69-78.
59. Murata Y, Kumano K, Tani M. Underpants-pattern erythema: a previously unrecognized cutaneous manifestation of extramammary Paget's disease of the genitalia with advanced metastatic spread. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:949-56.
60. Frances L, Pascual JC, Leiva-Salinas M, Betlloch I. Extramammary Paget disease successfully treated with topical imiquimod 5% and tazarotene. *Dermatol Ther*. 2014;27:19-20.
61. Itonaga T, Nakayama H, Okubo M, Mikami R, Nogi S, Tajima Y, et al. Radiotherapy in patients with extramammary Paget's disease-our own experience and review of the literature. *Oncol Res Treat*. 2014;37:18-22.
62. Hata M, Koike I, Wada H, Miyagi E, Kasuya T, Kaizu H, et al. Postoperative radiation therapy for extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol*. 2015;172:1014-20.
63. Fontanelli R, Papadia A, Martinelli F, Lorusso D, Grijuela B, Merola M, et al. Photodynamic therapy with M-ALA as non surgical treatment option in patients with primary extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol*. 2013;130:90-4.
64. Choi YD, Cho NH, Park YS, Cho SH, Lee G, Park K. Lymphovascular and marginal invasion as useful prognostic indicators and the role of c-erbB-2 in patients with male extramammary Paget's disease: A study of 31 patients. *J Urol*. 2005;174:561-5.
65. Plaza JA, Torres-Cabala C, Ivan D, Prieto VG. HER-2/neu expression in extramammary Paget disease: A clinicopathologic and immunohistochemistry study of 47 cases with and without underlying malignancy. *J Cutan Pathol*. 2009;36:729-33.



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Sarcomas cutáneos: directrices para el diagnóstico y tratamiento. Dermatofibrosarcoma protuberans



B. Llombart^{a,*}, C. Serra^a, C. Requena^a, M. Alsina^b,
D. Morgado-Carrasco^b, V. Través^c y O. Sanmartín^a

^a Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 6 de diciembre de 2017; aceptado el 23 de mayo de 2018

Disponible en Internet el 4 de julio de 2018

PALABRAS CLAVE

Sarcoma;
Dermatofibrosarcoma
protuberans;
Diagnóstico;
Tratamiento

KEYWORDS

Sarcoma;
Dermatofibrosarcoma
protuberans;
Diagnosis;
Treatment

Resumen Los sarcomas constituyen un grupo amplio de tumores, muchos de ellos con comportamiento biológico y agresividad diferentes entre sí, que habitualmente requieren un tratamiento multidisciplinario, frecuentemente complejo. El desarrollo en las últimas décadas de la dermatología quirúrgica y oncológica ha permitido que los dermatólogos se conviertan en los especialistas responsables del diagnóstico y tratamiento del cáncer cutáneo. El propósito de este artículo es revisar los principales sarcomas de partes blandas de localización típicamente cutánea.

El dermatofibrosarcoma protuberans es un sarcoma de bajo grado de malignidad, con un crecimiento lento e infiltrativo localmente y escasa capacidad metastásica (< 3%). El tratamiento de elección es la cirugía micrográfica de Mohs. Es recomendable solicitar el estudio de la translocación COL1A1-PDGFB cuando existen dudas diagnósticas, y para determinar qué pacientes pueden responder a los fármacos inhibidores de la tirosina quinasa. El imatinib está indicado en el dermatofibrosarcoma protuberans localmente avanzado y metastásico.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Guidelines for Diagnosis and Treatment of Cutaneous Sarcomas: Dermatofibrosarcoma Protuberans

Abstract Sarcomas comprise a broad group of tumors, many of whose biological behavior and aggressiveness differ from one type to another. The therapeutic approach is generally multidisciplinary and often complex. Developments in surgical and oncological dermatology during the last few decades have positioned dermatologists as specialists in the diagnosis and treatment of skin cancer. The aim of this article is to review the main soft tissue sarcomas that typically affect the skin. Dermatofibrosarcoma protuberans is a low-grade malignant sarcoma. It exhibits

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatriz.llombart@uv.es (B. Llombart).



slow-growth, is locally invasive, and has low metastatic potential (< 3%). Mohs micrographic surgery is the treatment of choice. The *COL1A1-PDGFB* translocation should be analyzed in cases of unclear diagnosis and when it is necessary to identify candidates for tyrosine kinase inhibitors. Imatinib is indicated for the treatment of locally advanced and metastatic dermatofibrosarcoma protuberans.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los sarcomas constituyen un grupo amplio y heterogéneo de tumores poco comunes, que habitualmente requieren un tratamiento multidisciplinario, frecuentemente complejo. El desarrollo en las últimas décadas de la dermatología quirúrgica y oncológica ha permitido que los dermatólogos se conviertan en los especialistas responsables del diagnóstico y tratamiento del cáncer cutáneo. Este aspecto es especialmente importante en el caso de los sarcomas de partes blandas localizados en la piel. En la actualidad existen diversas guías de tratamiento de sarcomas, pero que no describen específicamente los sarcomas cutáneos. Además, estas directrices han sido realizadas por expertos en las diversas especialidades que se ven implicados en las diferentes etapas del diagnóstico y tratamiento de los sarcomas (oncólogos, patólogos, radiólogos, traumatólogos, cirujanos generales y plásticos), pero no se ha tenido en cuenta la participación de los dermatólogos. Este hecho es fundamental, ya que en muchas ocasiones el tratamiento de un sarcoma localizado en el retroperitoneo no es extrapolable a un sarcoma localizado en la piel. El objetivo de este artículo es proporcionar unas recomendaciones claras, basadas en la mayor evidencia clínica posible, del manejo de los principales sarcomas cutáneos desde el punto de vista dermatológico que faciliten una buena práctica clínica.

Generalidades

Los sarcomas constituyen un amplio grupo de tumores, muchos de ellos con comportamiento biológico y agresividad diferentes entre sí. Los sarcomas de partes blandas son un grupo heterogéneo y poco frecuente de tumores malignos de origen mesenquimal, que suponen menos del 1% de todos los tumores malignos del adulto y el 12% de los cánceres de la edad pediátrica^{1,2}. La mayor parte de los sarcomas (80%) se originan en los tejidos blandos (entre ellos la piel), mientras que el resto lo hacen en el hueso, y menos frecuentemente, en las vísceras.

El espectro histopatológico de los sarcomas de partes blandas es muy amplio, posiblemente porque las células embrionarias mesenquimales de las que se originan tienen capacidad de diferenciación hacia muchos otros tejidos. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los sarcomas de partes blandas está basada en el posible origen tisular de las diferentes variedades de tumor, incluyendo entidades tales como el fibrosarcoma, el angiosarcoma, el liposarcoma, el leiomioma, el rhabdomioma o

el sarcoma sinovial. Esta clasificación contempla más de 100 subtipos histológicos^{1,2}.

Los más frecuentes a nivel global son el sarcoma pleomórfico indiferenciado, seguido del liposarcoma, el leiomioma y el mixofibrosarcoma. A nivel cutáneo los más frecuentes son el dermatofibrosarcoma protuberans y el sarcoma de Kaposi³.

El diagnóstico y clasificación de los sarcomas de partes blandas se realiza en función de su patrón histológico, los hallazgos inmunohistoquímicos y las anomalías citogenéticas asociadas^{1,3,4}. La histología continúa siendo el pilar fundamental del diagnóstico, mientras que la inmunohistoquímica permite orientar el origen histogenético del sarcoma. Actualmente también se lleva a cabo el diagnóstico molecular con técnicas de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), la transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) y la secuenciación, que permiten identificar translocaciones cromosómicas específicas de muchos sarcomas.

Se han desarrollado varios sistemas de gradación y de estadificación de los sarcomas, que tratan de predecir el pronóstico. Los 2 sistemas más utilizados en la actualidad son el de la *Fédération National de Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC) de Francia (tabla 1) y el del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (tabla 2)⁵⁻⁷. El sistema de gradación francés se basa en una valoración de los parámetros de diferenciación histológica, en el número de mitosis y en la presencia de necrosis, mientras que el de la AJCC está basado en el tamaño y localización del tumor (superficial o profundo), la afectación ganglionar, las metástasis y el grado de diferenciación histológico^{8,9}.

Los sarcomas de partes blandas tienden más a la diseminación hematológica que a la linfática. De hecho, la afectación ganglionar es poco frecuente, pero puede ser típica de algunas variedades como el rhabdomioma, el sarcoma sinovial, el sarcoma de células claras o el sarcoma epiteloide. Los tumores de mal pronóstico por su tamaño, localización profunda o alto grado según FNCLCC originan metástasis generalmente pulmonares, que están presentes al diagnóstico en un 10% de los sarcomas de partes blandas⁶. No obstante, la mayor parte de los sarcomas de partes blandas de interés dermatológico tienen bajo riesgo de diseminación hematológica, a excepción del angiosarcoma y el leiomioma subcutáneo (tabla 3)⁶.

El propósito de este artículo es revisar los sarcomas de partes blandas de localización típicamente cutánea, con especial énfasis en el dermatofibrosarcoma protuberans, el sarcoma dérmico pleomórfico, el leiomioma, el angiosarcoma y el sarcoma de Kaposi. Otros sarcomas con posible

Tabla 1 Gradación de sarcomas de partes blandas del sistema de *Fédération National de Centres de Lutte Contre le Cancer*⁷

Parámetros de gradación del Sistema FNCLCC	
Parámetro	Criterio
<i>Diferenciación tumoral</i>	
Puntuación 1	Sarcoma que se parece mucho al tejido mesenquimal del adulto normal
Puntuación 2	Sarcoma en los que el tipo histológico es seguro
Puntuación 3	Sarcomas embrionarios e indiferenciados: sarcomas de tipo incierto
<i>Recuento de mitosis</i>	
Puntuación 1	0-9/10 campos de gran aumento (CGA)
Puntuación 2	10-19/10 CGA
Puntuación 3	20/10 CGA
<i>Necrosis (microscópica)</i>	
Puntuación 1	Ausencia de necrosis
Puntuación 2	Necrosis tumoral del 50% o menos
Puntuación 3	> 50% de necrosis tumoral
<i>Grado histológico</i>	
Grado 1	Puntuación total 2,3
Grado 2	Puntuación total 3, 4
Grado 3	Puntuación total 5, 6

Tabla 2 Estadificación de los sarcomas de partes blandas (TNM) tomado del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (7th ed, 2010) versión 2016⁵

Definiciones y sistema de estadificación del <i>American Joint Committee on Cancer</i>				
<i>Tumor primario (T)</i>				
TX: El tumor primario no se puede valorar				
T0: Ausencia de evidencias de tumor primario				
T1: Tumor de 5 cm de diámetro máximo o menos				
T1a: Tumor superficial: localizados por encima de la fascia superficial sin infiltrar la fascia				
T1b: Tumor profundo. Localizados por debajo de la fascia superficial o superficiales a la misma, pero infiltrándola en profundidad				
T2: Tumor de más de 5 cm de diámetro máximo				
T2a: Tumor superficial				
T2b: Tumor profundo				
<i>Ganglios linfáticos regionales (N)</i>				
NX: No se puede valorar los ganglios regionales				
N0: Ausencia de metástasis en ganglios regionales				
N1: Metástasis en ganglios regionales				
<i>Metástasis a distancia (M)</i>				
Mx: No se pueden valorar las metástasis a distancia				
M0: Ausencia de metástasis a distancia				
M1: Metástasis a distancia				
<i>Grado histopatológico</i>				
GX: No se puede valorar el grado				
G1: Bien diferenciado				
G2: Moderadamente diferenciado				
G3: Pobremente diferenciado o indiferenciado				
Estadio	Grado	Tumor primario	Ganglios regionales	Metástasis
IA	G1 o GX	T1a o T1b	N0	M0
IB	G1 o GX	T2a o T2b	N0	M0
IIA	G2 o G3	T1a o T1b	N0	M0
IIB	G2	T2a o T2b	N0	M0
III	Cualquier G	Cualquier T	Cualquier N	M0
IV	Cualquier G	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 3 Principales sarcomas cutáneos clasificados en función del grado histológico junto con la supervivencia aproximada a los 5 años

Tipo histológico	Grado Histológico			Pronóstico Supervivencia 5 años
	I	II	III	
Sarcoma de Kaposi				60-100% depende del estado inmunitario
Dermatofibrosarcoma protuberans				97-100%
Dermatofibrosarcoma-Fibrosarcomatoso				90-95%
Fibrosarcoma congénito				90-100%
Leiomiomasarcoma				97% dérmico 65% subcutáneo
Liposarcoma				80%
Sarcoma pleomórfico				80-90%
Sarcoma epitelioides				70%
Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica				60%
Angiosarcoma				35-40%

localización cutánea, como el sarcoma epitelioides, el tumor maligno de la vaina nerviosa y el liposarcoma se han omitido en esta revisión por su baja frecuencia en la consulta dermatológica.

El presente trabajo no pretende revisar exhaustivamente todos los sarcomas cutáneos y/o superficiales, sino ayudar a orientar al dermatólogo sobre el diagnóstico y tratamiento de las variantes más frecuentes.

Dermatofibrosarcoma protuberans

Introducción

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un sarcoma de la piel, infrecuente, de crecimiento lento, generalmente indolente, que comprende un 5% de todos los sarcomas. Aproximadamente el 80-90% de ellos son de bajo grado y menos del 3% dan lugar a metástasis, pero las recaídas locales son frecuentes debido a su carácter infiltrativo. La extirpación quirúrgica completa es el tratamiento de elección. Los pacientes con DFSP presentan una supervivencia global a los 5 años muy alta (99-100%)¹⁰⁻¹².

Epidemiología y diagnóstico clínico

El DFSP representa menos del 0,1% de todos los tumores cutáneos¹⁰. Su incidencia se ha calculado entre 0,8 y 5 casos por millón de habitantes/año¹¹. Aparece más frecuentemente en adultos jóvenes, entre la segunda y la quinta décadas de la vida, aunque puede aparecer a cualquier edad: desde el nacimiento hasta la vejez^{13,14}. En cuanto a sexos parece existir una distribución igual entre hombres y mujeres. El DFSP aparece en todas las etnias, pero con una mayor frecuencia en la etnia negra, en especial la variedad pigmentada o tumor de Bednar. La localización más frecuente del DFSP es el tronco¹⁰, aproximadamente

entre un 50% y un 60% se hallan en esta área. Otras zonas frecuentes son la parte proximal de las extremidades (20-30%) o la región cervicocefálica (10-15%), especialmente el cuero cabelludo, la frente o la fosa supraclavicular^{15,16}.

El DFSP aparece como un tumor solitario, de superficie multilobulada y de forma y tamaño variables. La lesión muestra una consistencia muy firme a la palpación, adherido a la piel suprayacente, pero móvil sobre tejidos subyacentes¹⁷. El aspecto clínico del DFSP depende del tiempo de evolución. Se trata de un tumor de crecimiento muy lento, habiéndose descrito casos de más de 50 años hasta su diagnóstico¹⁸. En su inicio suele presentarse como una placa única, firme, indurada asintomática, de coloración violácea, roja-marronácea o rosada, de consistencia dura y adherida a la piel, pero no a planos profundos (figs. 1 a y b)¹⁹. Con los años la placa puede mantenerse estable durante un largo periodo de tiempo, o crecer lentamente, o entrar en una fase de crecimiento rápido desarrollando múltiples nódulos, de ahí su nombre de protuberans (figs. 1 c y d). No obstante, en series amplias se ha descrito que la mitad de los casos muestran ya una morfología protuberante desde su inicio²⁰. Las lesiones en placa se han descrito en DFSP que simulan placas de morfea, otras deprimidas que parecen lesiones de atrofodermia y otras placas eritematosas o violáceas que recuerdan a un hemangioma. En el adulto la forma más frecuente de presentación es el de una placa de gran tamaño con múltiples nódulos en su superficie. En el niño se presentan más comúnmente en las formas no protuberans, como placa de morfea, y en los casos congénitos como placa de atrofodermia o tipo malformación vascular.

El tamaño de la lesión es variable y depende del periodo transcurrido hasta su diagnóstico que, en ocasiones, es muy tardío. Normalmente suele tener un tamaño de 2 a 5 cm de diámetro, aunque se han descrito casos gigantes de un tamaño superior a 20 cm^{10,13,15,16}. La sospecha clínica del DFSP debe confirmarse mediante biopsia antes de realizar la cirugía.



Figura 1 a: Dermatofibrosarcoma protuberans en placa localizado en la región clavicular tipo placa morfeiforme; b: dermatofibrosarcoma protuberans en placa en la espalda tipo placa atrófica; c: dermatofibrosarcoma protuberans multinodular en la zona lumbar; d: Dermatofibrosarcoma protuberans tipo nodular en el hombro.

Diagnóstico histológico

Es imprescindible para el diagnóstico realizar una biopsia que incluya tejido celular subcutáneo. En el estudio histológico se observa una tumoración mal delimitada que infiltra difusamente toda la dermis y se extiende al tejido celular subcutáneo (figs. 2 a, b y c), formada por una proliferación densa y uniforme de células fusiformes, monomorfas de núcleo alargado, con presencia de colágeno intercelular y de pequeños capilares. Las células fusiformes se disponen en fascículos cortos entrelazados, arremolinados, siguiendo un patrón que habitualmente se denomina estoriforme. En algunas zonas las células irradian desde un foco central acelular, fibroso, dando una imagen característica en rueda de carro¹⁷.

En el DFSP las células neoplásicas muestran poco pleomorfismo y la actividad mitótica es baja, habitualmente de menos de 2 mitosis por 10 campos a gran aumento. La densidad celular del DFSP es mayor en la zona central que en la periferia del tumor, mostrando esta última zona unos bordes infiltrativos en la dermis y en el tejido celular subcutáneo. El DFSP característicamente infiltra el tejido celular subcutáneo con proyecciones digitiformes en forma de tentáculos, que pueden llegar a gran distancia de la parte central del tumor. La expansión lateral y en profundidad de estos cordones irregulares de células fusiformes puede ser considerable, y en ocasiones asemejarse al tejido conectivo fibroso¹⁶. Este hecho puede ser la causa de recurrencias después de una resección que parecía adecuada.

Se han definido distintos subtipos clínico-patológicos de DFSP (tabla 4)²¹⁻²⁸. La variante histológica con peor pronóstico es el DFSP con componente de fibrosarcoma (DFSP-FS), que se presenta en aproximadamente entre el 10% y el 20% de los casos²⁹. Hay que sospechar esta transformación

Tabla 4 Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): subtipos histológicos

Atrófico
DFSP de células granulares
Esclerosante o esclerotótico
Fibroblastoma de células gigantes o variedad infantil
Tumor de Bednar o DFSP pigmentado
Fibrosarcomatoso
Mioide
Mixoide
Subcutáneo

fibrosarcomatosa ante lesiones de gran tamaño, de rápido crecimiento y que infiltran el músculo¹⁵.

Es importante que el patólogo describa en el informe anatomopatológico las áreas de FS por su implicación pronóstica, puesto que la mayoría de los autores encuentran que las zonas del FS están relacionadas con una mayor tendencia a la recidiva y a las metástasis^{30,31}. Las áreas del FS pueden ocupar desde un 5% hasta un 90% del tumor. El componente de FS se distingue por una proliferación de células fusiformes más densamente celular que las áreas de DFSP convencional, dispuestas en fascículos alargados, que interseccionan en varios ángulos, creando un patrón en espina de pescado. La transición entre los 2 componentes puede ser gradual o abrupta. El componente fibrosarcomatoso presenta una infiltración más compresiva. Asimismo, estas zonas fibrosarcomatosas muestran un mayor número de mitosis y atipia celular que el DFSP clásico.

Ante la sospecha histológica de un DFSP es recomendable realizar un estudio inmunohistoquímico dirigido a descartar otros tumores de características histológicas parecidas. El hallazgo inmunohistoquímico más característico del DFSP es

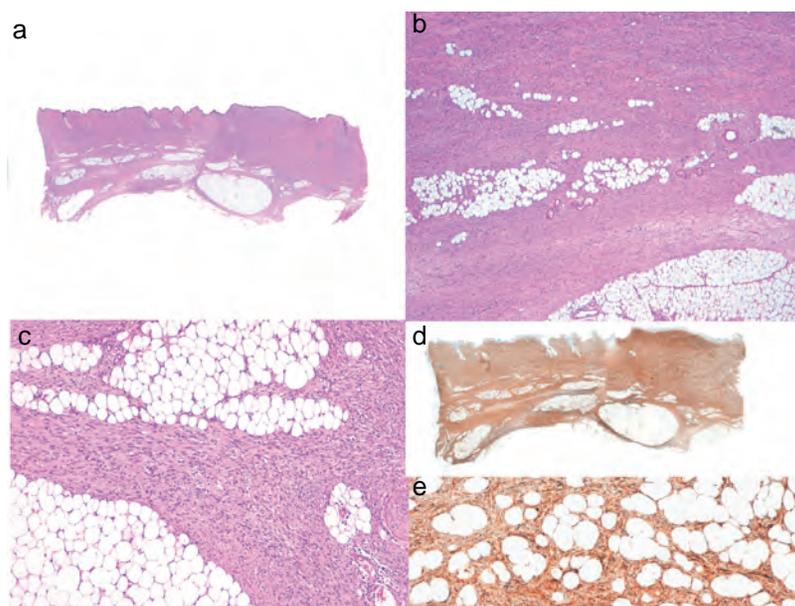


Figura 2 Histología típica de un dermatofibrosarcoma protuberans. a: Panorámica con hematoxilina eosina; b y c: infiltración dérmica e hipodérmica por el tumor; d: panorámica de la tinción intensamente positiva con CD34; e: detalle de las células fusiformes entre los adipocitos que muestran tinción intensa de CD34.

la positividad para el anticuerpo CD34 con una expresión que manifiesta entre un 80% y un 100% de las células neoplásicas (figs. 2 d y e)^{10,32}. Sin embargo, la ausencia de este marcador no excluye su diagnóstico. De hecho, la expresión del CD34 puede ser débil o ausente en las zonas de FS, y sirve como marcador para reconocer estas áreas^{29,33}. El CD34 también es muy útil tras la cirugía, para asegurar que los márgenes de extirpación están libres de tumoración, diferenciando entre células neoplásicas (CD34 positivas) y los fibroblastos de la dermis sana adyacente (CD34 negativos)³⁴ y para distinguir entre neoplasia residual y tejido cicatricial en los casos de DFSP recidivantes³⁵. No obstante, como con cualquier otro marcador inmunohistoquímico, la expresión de CD34 no es exclusiva de las células neoplásicas del DFSP, y se ha descrito también en células de otros tumores benignos y malignos (tumor fibroso solitario, hamartoma dendrocítico dérmico, lipoma de células fusiformes, angiosarcoma, fibroma esclerótico, sarcoma epiteloide, nevus del tejido conectivo fibroblástico).

Ante la sospecha clínica de DFSP, pero con una histología que no apoya este diagnóstico, es recomendable realizar una nueva biopsia³⁶ (fig. 3).

Estudio molecular

El DFSP presenta una translocación genética característica en la que están implicados 2 genes: el gen del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (*PDGFB*) (22q13.1) y el gen del colágeno I alpha 1 (*COL1A1*) (17q/22), cuya fusión origina un nuevo gen quimérico con capacidad transformante.

La presencia en el DFSP del gen de fusión *COL1A1-PDGFB* puede demostrarse en el tumor por la técnica de FISH o biología molecular aislando ARN del tumor y utilizando el procedimiento de la RT-PCR. El gen

quimérico *COL1A1-PDGFB* está presente en el 90% de los DFSP^{33,37-39}. Por tanto, la detección del gen de fusión *COL1A1-PDGFB* confirma el diagnóstico de DFSP, pero su ausencia no lo excluye.

El gen de fusión *COL1A1-PDGFB* se ha encontrado en todas las variantes clínico-patológicas, confirmando que todas ellas corresponden a una entidad tumoral única, si bien presentan diverso fenotipo microscópico³³.

La determinación de la t(17;22) por FISH o RT-PCR no es necesaria para el diagnóstico de la mayoría de los casos de DFSP. Sin embargo, dado el carácter específico de esta translocación el estudio molecular es muy útil y recomendable cuando hay dudas diagnósticas y, en el contexto de enfermedad avanzada, para determinar qué pacientes pueden responder a los fármacos inhibidores de la tirosina quinasa. La técnica de FISH es más sensible y se debe recomendar como primera prueba diagnóstica. La RT-PCR se debe solicitar en casos de FISH no valorables o negativos.

Estadificación

Los DFSP superficiales que no están clínicamente fijados a planos profundos no necesitan ningún estudio de imagen. Cuando se sospecha la afectación local de planos profundos (afectación de fascia o músculo) la resonancia magnética es el estudio preoperatorio de elección (fig. 3)⁴⁰. Recomendamos esta prueba en tumores grandes con extensa afectación en profundidad, casos recidivados y en localización anatómica comprometida (cabeza y cuello)⁴¹.

Dada la baja frecuencia de metástasis (<3%), no es necesario ningún estudio de extensión, salvo el guiado por síntomas^{36,42}. En pacientes con enfermedad recurrente y para DFSP con áreas de FS es conveniente realizar una TAC pulmonar. El pulmón es la localización más frecuente de las

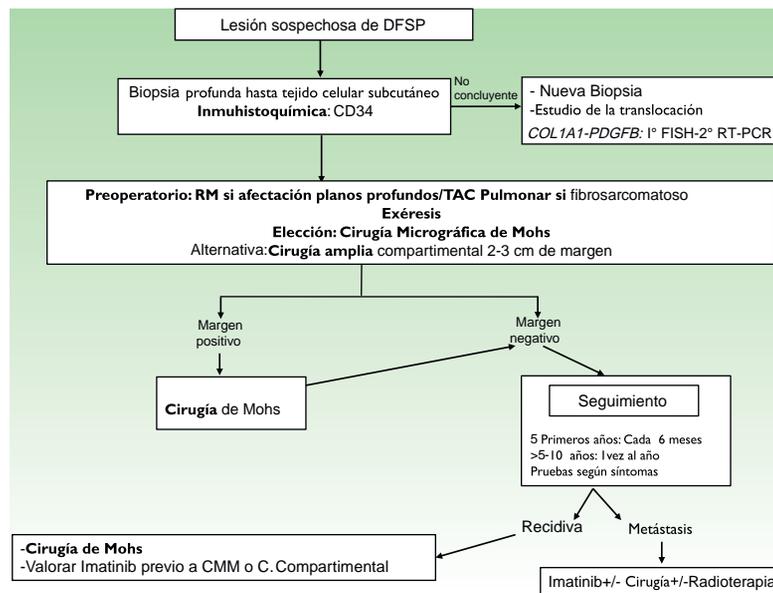


Figura 3 Algoritmo de manejo del dermatofibrosarcoma protuberans.

metástasis⁴³, aunque también se han descrito metástasis en el cerebro, el hueso, abdominopélvicas y en el corazón.

Al igual que la mayoría de sarcomas, la diseminación del DFSP a ganglios linfáticos regionales es un hecho excepcional, siendo hasta 3 veces menos frecuentes que la visceral. De manera excepcional se han publicado diseminaciones mixtas (hematógena y linfática)^{44,45}. En caso que se produzca la diseminación ganglionar o hematológica el pronóstico empeora drásticamente, con una supervivencia de menos de 2 años tras el diagnóstico de las metástasis¹⁶.

Tratamiento

Tatamiento quirúrgico

La extirpación quirúrgica completa es el tratamiento de elección para el DFSP. La infiltración grasa del DFSP a modo de proyecciones digitiformes le confiere una arquitectura muy asimétrica. Estas extensiones pueden no ser apreciables clínicamente y pueden incluso pasar desapercibidas en el estudio histológico convencional si no se examina la totalidad de los bordes laterales y profundos de la pieza quirúrgica⁴⁶. Recientemente varios estudios comparan la cirugía convencional con amplios márgenes y la cirugía micrográfica de Mohs (CMM)^{47,48}, demostrando que con la CMM se consigue un porcentaje de recurrencias mucho menor (30% cirugía convencional vs. 3% CMM), y por otro lado disminuye el defecto resultante tras la cirugía (10,7 cm de media tras cirugía convencional vs. 8,8 cm tras CMM) preservando una mayor cantidad de tejido sano⁴⁷. En conclusión, actualmente se recomienda la CMM como tratamiento de elección (nivel de evidencia 1 B) (fig. 3). La variante de cirugía de Mohs más aceptada es la denominada *slow Mohs* o Mohs diferido (estudio en parafina), pero también se han empleado otras variedades como la técnica de Breuninger, *complete circumferential peripheral and deep margin*

assessment (evaluación completa del margen circunferencial periférico y profundo) o histología en 3D en secciones en parafina^{36,49,50}. El mínimo margen de escisión debe ser de 1 cm llegando en profundidad hasta la fascia, sin ser necesario su extirpación en la primera etapa.

En los hospitales donde no es posible realizar CMM y no se pueda remitir a los pacientes es aconsejable realizar el procedimiento estándar con cirugía convencional, tomando un margen de resección de 2-3 cm, llegando en profundidad hasta la fascia (fig. 3)⁵¹⁻⁵⁵. En las lesiones recurrentes las localizaciones complicadas, como cabeza y cuello, o en los subtipos histológicos poco usuales o más agresivos (DFSP-FS) es imprescindible realizar CMM.

Independientemente de la técnica empleada la resección quirúrgica debe ser siempre meticulosamente planeada, dependiendo del tamaño del tumor, la localización y el subtipo histológico. Es muy importante asegurarse la exéresis completa del tumor antes de cualquier procedimiento de reconstrucción, especialmente si se va a realizar una plástica.

Radioterapia

No hay ensayos clínicos respecto al papel complementario de la radioterapia. La radioterapia jamás exime de realizar una cirugía adecuada, y no está indicada tras la cirugía con márgenes libres⁴². La radioterapia ha sido empleada de manera anecdótica en casos donde la cirugía suponía una gran deformidad cosmética o funcional, o más frecuentemente, después del tratamiento quirúrgico con márgenes positivos⁵⁶⁻⁵⁹. Sin embargo, las series publicadas incluyen un escaso número de pacientes y poco tiempo de seguimiento, y la mayoría de estos trabajos están realizados antes de la introducción de la terapia con imatinib. En nuestra experiencia, ante un DFSP con márgenes positivos es imprescindible realizar CMM y no aplicar radioterapia. En nuestro servicio

hemos tratado 240 DFSP con CMM, 3 casos recurrieron y se resolvieron con una nueva cirugía, no siendo necesaria la utilización de radioterapia en ningún caso. Además, en aquellos pacientes a los que se les ha administrado radioterapia es obligado revisar la zona periódicamente, pues se han descrito progresiones de DFSP convencionales a DFSP-FS tras este tratamiento^{60,61}, y existe la posibilidad de inducir otro sarcoma en la zona irradiada. En conclusión, la radioterapia se debe reservar para casos realmente excepcionales, únicamente como tratamiento paliativo a nivel local en DFSP irresecables o en pacientes con DFSP metastásico.

Tratamiento sistémico

El DFSP no es sensible a la quimioterapia convencional para sarcomas de partes blandas, por lo que debe no utilizarse al menos en primera línea⁴².

Está aprobado el uso del imatinib mesilato en Europa para el tratamiento de tumores primarios inoperables, enfermedad local recurrente inoperable y DFSP metastásico^{62,63}. Es recomendable la detección del gen de fusión *COL1A1-PDGFB* antes de comenzar el tratamiento con imatinib, ya que este fármaco actúa por fijación competitiva en el receptor PDGF de las células tumorales, bloqueando su actividad tirosina quinasa. El imatinib parece beneficioso como tratamiento neoadyuvante en casos localmente avanzados con lesiones muy extensas y difíciles de intervenir, con la finalidad de disminuir el tamaño tumoral y facilitar la cirugía. Se han descrito respuestas parciales en el 50-80% de las series⁶³⁻⁶⁶. Es recomendable comenzar el tratamiento con 400 mg día, pues ha demostrado la misma eficacia que las dosis más altas, y son mucho mejor toleradas. En caso de ausencia de respuesta subir la dosis a 600-800 mg. La duración óptima del tratamiento neoadyuvante no está bien definida, pero el efecto máximo se consigue alrededor del 5.º-6.º mes. En los pacientes tratados con imatinib es difícil valorar en la histología de algunas zonas la presencia o ausencia del tumor, por lo que es recomendable realizar técnicas inmunohistoquímicas y de biología molecular. Nuevos fármacos inhibidores tirosina quinasa (sunitib, sorafenib y pazopanib) están siendo utilizados en casos de resistencia al imatinib⁶⁷⁻⁶⁹.

Seguimiento

No es necesario ningún estudio de extensión durante el seguimiento, salvo el guiado por los síntomas. Se debe realizar exámenes clínicos cada 6 meses durante 5 años para la detección precoz de posibles recidivas locales (fig. 3). Se aconseja, a partir de entonces, intervalos anuales hasta el décimo año después de la cirugía³⁶. La mayoría de las recurrencias ocurren durante los primeros 3 años después de la cirugía, pero se han descrito recidivas mucho más tardías.

En algunas ocasiones las pruebas de imagen mediante RM local pueden ser beneficiosas en el seguimiento de DFSP recurrentes o DFSP-FS, o en aquellos casos en los que la cirugía haya sido compleja (> 2 etapas CMM) o lesiones localizadas en la cabeza y el cuello.

Conclusión

Los sarcomas cutáneos representan una parte importante de la dermatología oncológica. El dermatólogo tiene un papel fundamental en el abordaje integral del paciente con DFSP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Fletcher CD. Recently characterized soft tissue tumors that bring biologic insight. *Mod Pathol*. 2014;27 Suppl 1:S98-112.
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. *World Health Organization Classification of tumours of soft tissue and bone*. 4th ed Lyon: IARC Press; 2013.
- Patt JC, Haines N. Soft tissue sarcomas in skin: Presentations and management. *Semin Oncol*. 2016;43:413-8.
- Compton LA, Doyle LA. Advances in the genetic characterization of cutaneous mesenchymal neoplasms: Implications for tumor classification and novel diagnostic markers. *Surg Pathol Clin*. 2017;10:299-317.
- Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. *American Joint Committee on Cancer: AJCC cancer staging manual*. 6th ed New York, NY, USA: Springer; 2002. p. 157-64.
- Deyrup AT, Weiss SW. Grading of soft tissue sarcomas: The challenge of providing precise information in an imprecise world. *Histopathology*. 2006;48:42-50.
- Coindre JM, Trojani M, Contesso G, David M, Rouesse J, Bui NB, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1986;58:306-9.
- Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1471-4.
- Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology*. 2014;64:2-11.
- Gloster HM Jr. Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35 3 Pt 1:355-74.
- Criscione VD, Weinstock MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:968-73.
- Reshadi H, Rouhani A, Mohajerzadeh S, Moosa M, Elmi A. Prevalence of malignant soft tissue tumors in extremities: an epidemiological study in syria. *Arch Bone Jt Surg*. 2014;2:106-10.
- Sanmartin O, Llombart B, Lopez-Guerrero JA, Serra C, Requena C, Guillen C. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:77-87.
- Llombart B, Serra-Guillen C, Monteagudo C, Lopez Guerrero JA, Sanmartin O. Dermatofibrosarcoma protuberans: A comprehensive review and update on diagnosis and management. *Semin Diagn Pathol*. 2013;30:13-28.
- Llombart B, Monteagudo C, Sanmartin O, Lopez-Guerrero JA, Serra-Guillen C, Poveda A, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathological, immunohistochemical, genetic (COL1A1-PDGFB), and therapeutic study of low-grade versus high-grade (fibrosarcomatous) tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:564-75.
- Serra-Guillen C, Llombart B, Sanmartin O. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:762-77.
- Taylor HB, Helwig EB. Dermatofibrosarcoma protuberans. A study of 115 cases. *Cancer*. 1962;15:717-25.

18. Rutgers EJ, Kroon BB, Albus-Lutter CE, Gortzak E. Dermatofibrosarcoma protuberans: Treatment and prognosis. *Eur J Surg Oncol.* 1992;18:241–8.
19. Lambert WC, Abramovits W, Gonzalez-Sevra A, Souchon E, Schwartz RA, Little WP Jr. Dermatofibrosarcoma non-protuberans: Description and report of five cases of a morpheaform variant of dermatofibrosarcoma. *J Surg Oncol.* 1985;28:7–11.
20. Martin L, Piette F, Blanc P, Mortier L, Avril MF, Delaunay MM, et al. Clinical variants of the preprotuberant stage of dermatofibrosarcoma protuberans. *Br J Dermatol.* 2005;153:932–6.
21. Dupree WB, Langloss JM, Weiss SW. Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor). A pathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol.* 1985;9:630–9.
22. Shmookler BM, Enzinger FM, Weiss SW. Giant cell fibroblastoma. A juvenile form of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer.* 1989;64:2154–61.
23. Zelger BW, Ofner D, Zelger BG. Atrophic variants of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Histopathology.* 1995;26:519–27.
24. Orlandi A, Bianchi L, Spagnoli LG. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: morphological, ultrastructural and immunohistochemical features. *J Cutan Pathol.* 1998;25:386–93.
25. Diaz-Cascajo C. Myoid differentiation in dermatofibrosarcoma protuberans and its fibrosarcomatous variant. *J Cutan Pathol.* 1997;24:197–8.
26. Diaz-Cascajo C, Weyers W, Borghi S. Sclerosing dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol.* 1998;25:440–4.
27. Banerjee SS, Harris M, Eyden BP, Hamid BN. Granular cell variant of dermatofibrosarcoma protuberans. *Histopathology.* 1990;17:375–8.
28. Llombart B, Serra-Guillen C, Rubio L, Nagore E, Requena C, Traves V, et al. Subcutaneous dermatofibrosarcoma protuberans, a rare subtype with predilection for the head: A retrospective series of 18 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77, 503- 11 e1.
29. Mentzel T, Beham A, Katenkamp D, Dei Tos AP, Fletcher CD. Fibrosarcomatous ("high-grade") dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic and immunohistochemical study of a series of 41 cases with emphasis on prognostic significance. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:576–87.
30. Abbott JJ, Oliveira AM, Nascimento AG. The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:436–43.
31. Bowne WB, Antonescu CR, Leung DH, Katz SC, Hawkins WG, Woodruff JM, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer.* 2000;88:2711–20.
32. Cohen PR, Rapin RP, Farhood AI. Dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: Differential expression of CD34 and factor XIIIa. *Am J Dermatopathol.* 1994;16:573–4.
33. Llombart B, Sanmartin O, Lopez-Guerrero JA, Monteagudo C, Serra C, Requena C, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: Clinical, pathological, and genetic (COL1A1-PDGFB) study with therapeutic implications. *Histopathology.* 2009;54:860–72.
34. Jimenez FJ, Grichnik JM, Buchanan MD, Clark RE. Immunohistochemical margin control applied to Mohs micrographic surgical excision of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20:687–9.
35. Prieto VG, Reed JA, Shea CR. CD34 immunoreactivity distinguishes between scar tissue and residual tumor in re-excisional specimens of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol.* 1994;21:324–9.
36. Saiag P, Grob JJ, Lebbe C, Malvey J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015;51:2604–8.
37. Llombart B, Sanmartin O, Lopez-Guerrero JA, Monteagudo C, Calabuig S, Botella R, et al. Analysis of the COL1A1-PDGFB fusion gene in a case of dermatofibrosarcoma protuberans with a fibrosarcoma component. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:337–41.
38. Salgado R, Llombart B, Pujol RM, Fernandez-Serra A, Sanmartin O, Toll A, et al. Molecular diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans: A comparison between reverse transcriptase-polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization methodologies. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50:510–7.
39. Patel KU, Szabo SS, Hernandez VS, Prieto VG, Abruzzo LV, Lazar AJ, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans COL1A1-PDGFB fusion is identified in virtually all dermatofibrosarcoma protuberans cases when investigated by newly developed multiplex reverse transcription polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization assays. *Hum Pathol.* 2008;39:184–93.
40. Serra-Guillen C, Sanmartin O, Llombart B, Nagore E, Deltoro C, Martin I, et al. Correlation between preoperative magnetic resonance imaging and surgical margins with modified Mohs for dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Surg.* 2011;37:1638–45.
41. MacFarlane D, Shah K, Wysong A, Wortsman X, Humphreys TR. The role of imaging in the management of patients with non-melanoma skin cancer: Diagnostic modalities and applications. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:579–88.
42. Garcia del Muro X, Martin J, Maurel J, Cubedo R, Bague S, de Alava E, et al. Soft tissue sarcomas: Clinical practice guidelines. *Med Clin (Barc).* 2011;136:408, e1-8.
43. Bonnabeau RC Jr, Stoughton WB, Armanious AW, Cuono CB, Mossburg WL, Lancaster JR. Dermatofibrosarcoma protuberans. Report of a case with pulmonary metastasis and multiple intrathoracic recurrences. *Oncology.* 1974;29:1–12.
44. D'Ambrosio Rosso GM, Barbazza R, Calabro S, Degli Angeli G, Dal Farra F, Puccetti C. Dermatofibrosarcoma protuberans with pulmonary and lymph node metastasis. Description of a case and review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol.* 1984;119:345–50.
45. Kahn LB, Saxe N, Gordon W. Dermatofibrosarcoma protuberans with lymph node and pulmonary metastases. *Arch Dermatol.* 1978;114:599–601.
46. Hobbs ER, Wheeland RG, Bailin PL, Ratz JL, Yetman RJ, Zins JE. Treatment of dermatofibrosarcoma protuberans with Mohs micrographic surgery. *Ann Surg.* 1988;207:102–7.
47. Lowe GC, Onajin O, Baum CL, Otley CC, Arpey CJ, Roenigk RK, et al. A comparison of Mohs micrographic surgery and wide local excision for treatment of dermatofibrosarcoma protuberans with long-term follow-up: The Mayo Clinic experience. *Dermatol Surg.* 2017;43:98–106.
48. Veronese F, Boggio P, Tiberio R, Gattoni M, Fava P, Caliendo V, et al. Wide local excision vs Mohs tubingen technique in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: A two-centre retrospective study and literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:2069–76.
49. Irarrazaval I, Redondo P. Three-dimensional histology for dermatofibrosarcoma protuberans: Case series and surgical technique. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:991–6.
50. Serra-Guillen C, Llombart B, Nagore E, Guillen C, Requena C, Traves V, et al. Mohs micrographic surgery in dermatofibrosarcoma protuberans allows tumour clearance with smaller margins and greater preservation of healthy tissue compared with conventional surgery: A study of 74 primary cases. *Br J Dermatol.* 2015;172:1303–7.
51. DuBay D, Cimmino V, Lowe L, Johnson TM, Sondak VK. Low recurrence rate after surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: A multidisciplinary approach from a single institution. *Cancer.* 2004;100:1008–16.

52. Gloster HM Jr, Harris KR, Roenigk RK. A comparison between Mohs micrographic surgery and wide surgical excision for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:82–7.
53. Kimmel Z, Ratner D, Kim JY, Wayne JD, Rademaker AW, Alam M. Peripheral excision margins for dermatofibrosarcoma protuberans: a meta-analysis of spatial data. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2113–20.
54. Stojadinovic A, Karpoff HM, Antonescu CR, Shah JP, Singh B, Spiro RH, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:696–704.
55. Farma JM, Ammori JB, Zager JS, Marzban SS, Bui MM, Bichakjian CK, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: How wide should we resect? *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2112–8.
56. Suit H, Spiro I, Mankin HJ, Efid J, Rosenberg AE. Radiation in management of patients with dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol.* 1996;14:2365–9.
57. Ballo MT, Zagars GK, Pisters P, Pollack A. The role of radiation therapy in the management of dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:823–7.
58. Sun LM, Wang CJ, Huang CC, Leung SW, Chen HC, Fang FM, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: Treatment results of 35 cases. *Radiother Oncol.* 2000;57:175–81.
59. Lindner NJ, Scarborough MT, Powell GJ, Spanier S, Enneking WF. Revision surgery in dermatofibrosarcoma protuberans of the trunk and extremities. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25:392–7.
60. Wrotnowski U, Cooper PH, Shmookler BM. Fibrosarcomatous change in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol.* 1988;12:287–93.
61. Argiris A, Dardoufas C, Aroni K. Radiotherapy induced soft tissue sarcoma: An unusual case of a dermatofibrosarcoma protuberans. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1995;7:59–61.
62. McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Corless CL, et al. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol.* 2005;23:866–73.
63. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, Ruka W, Rubin BP, Debiec-Rychter M, et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010;28:1772–9.
64. Ugurel S, Mentzel T, Utikal J, Helmbold P, Mohr P, Pfohler C, et al. Neoadjuvant imatinib in advanced primary or locally recurrent dermatofibrosarcoma protuberans: A multicenter phase II DeCOG trial with long-term follow-up. *Clin Cancer Res.* 2014;20:499–510.
65. Stacchiotti S, Pantaleo MA, Negri T, Astolfi A, Tazzari M, Dagrada GP, et al. Efficacy and biological activity of imatinib in metastatic dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). *Clin Cancer Res.* 2016;22:837–46.
66. Zhu JH, Li QW, Xiao WH, Sun JZ, Wang RL, Lu JY. Advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib mesylate. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2011;33:470–2.
67. Fu Y, Kang H, Zhao H, Hu J, Zhang H, Li X, et al. Sunitinib for patients with locally advanced or distantly metastatic dermatofibrosarcoma protuberans but resistant to imatinib. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:8288–94.
68. Miyagawa T, Kadono T, Kimura T, Saigusa R, Yoshizaki A, Miyagaki T, et al. Pazopanib induced a partial response in a patient with metastatic fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans without genetic translocations resistant to mesna, doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine chemotherapy and gemcitabine-docetaxel chemotherapy. *J Dermatol.* 2017;44, e21–e2.
69. Kamar FG, Kairouz VF, Sabri AN. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) successfully treated with sorafenib: Case report. *Clin Sarcoma Res.* 2013;3:5.



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Sarcoma de Kaposi y angiosarcoma cutáneo: directrices para el diagnóstico y tratamiento



C. Requena^a, M. Alsina^b, D. Morgado-Carrasco^b, J. Cruz^c, O. Sanmartín^a,
C. Serra-Guillén^a y B. Llombart^{a,*}

^a Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 11 de febrero de 2018; aceptado el 24 de junio de 2018

Disponible en Internet el 24 de septiembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Sarcoma;
Cutáneo;
Angiosarcoma;
Sarcoma de Kaposi;
Diagnóstico;
Tratamiento

KEYWORDS

Sarcoma;
Cutaneous;
Angiosarcoma;
Kaposi sarcoma;
Diagnosis;
Treatment

Resumen El sarcoma de Kaposi es un sarcoma vascular con cuatro variantes clínicas: el clásico, que asienta preferentemente en las extremidades de pacientes ancianos, de curso crónico y poco agresivo; el endémico de África central; el de pacientes inmunodeprimidos, y el asociado a SIDA. En todas las variedades se ha demostrado que el virus herpes tipo 8 es el agente etiológico. El angiosarcoma cutáneo es una de las neoplasias cutáneas de peor pronóstico, con gran tendencia a la recidiva local y una supervivencia a 5 años del 10-50%. Existen 3 grandes variedades de angiosarcomas cutáneos: los idiopáticos de cara y cuero cabelludo, los desarrollados sobre áreas de linfedema crónico y los que aparecen sobre áreas de piel irradiada. El único tratamiento potencialmente curativo es la cirugía asociada o no a radioterapia, pero su mala delimitación y su carácter multicéntrico obligan en muchos casos a emplear tratamientos paliativos con quimio y/o radioterapia.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Kaposi Sarcoma and Cutaneous Angiosarcoma: Guidelines for Diagnosis and Treatment

Abstract Kaposi sarcoma is a vascular sarcoma with 4 clinical variants: classic Kaposi sarcoma, which mainly affect the extremities of elderly patients and follows a chronic, generally indolent course; African Kaposi sarcoma; immunosuppression-associated Kaposi sarcoma; and AIDS-associated Kaposi sarcoma. Type 8 human herpesvirus is the etiologic agent in all 4 variants. Cutaneous angiosarcoma is a cutaneous neoplasm with a very poor prognosis. It carries a high probability of local relapse and has a 10% to 15% survival rate at 5 years. There are 3 main variants of cutaneous angiosarcoma: idiopathic angiosarcoma of the face and scalp;

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatriz.llombart@uv.es (B. Llombart).

Stewart-Treves syndrome; and postradiation angiosarcoma. The only potentially curative treatment is surgery with or without radiotherapy. However, its indistinct borders and multicentric nature mean that treatment is often palliative with chemotherapy, radiotherapy, or both.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi (SK) es un tumor angioproliferativo asociado a la infección por virus herpes humano tipo 8 (VHH-8)^{1,2}. Se describen 4 variantes (tabla 1):

Sarcoma de Kaposi clásico. Es un tumor infrecuente que afecta a hombres^{1,3} del área mediterránea o centroeuropea, con una incidencia entre 0,18-13,2 casos/10⁶⁴, siendo más frecuente en hombres con edema crónico de piernas, diabetes mellitus y usuarios de corticoides. Se presenta como placas o nódulos eritematovioláceos, únicos o múltiples, de crecimiento lento, asociado raramente a linfedema de extremidades y afectación gastrointestinal y ganglionar. El curso clínico es indolente, y un 2% de los pacientes fallecen por enfermedad diseminada.

Sarcoma de Kaposi endémico. Descrito en África ecuatorial, afecta a adultos jóvenes o prepúberes. En los adultos sigue un curso indolente o agresivo con afectación de tejido subcutáneo y óseo, mientras que en los niños se manifiesta agresivo con linfadenopatías generalizadas, compromiso visceral y ausencia de (o escasas) lesiones cutáneas⁵.

Sarcoma de Kaposi asociado a inmunosupresión (o iatrogénico). Descrito en pacientes en tratamiento inmunosupresor, preferentemente trasplantados. El riesgo de desarrollar SK se estima entre 150 a 200 veces el de la población general, con un tiempo promedio de 18 meses⁶.

Sarcoma de Kaposi asociado a VIH (o epidémico). Descrito, en hombres que tienen sexo con hombres (HSH)-VIH+. Previo a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) se calculaba que un 25% de los HSH-VIH+ desarrollarían un SK, porcentaje que ha disminuido progresivamente^{2,7} (figs. 1 y 2). En estos pacientes puede afectar la piel y mucosas, ganglios linfáticos, tracto gastrointestinal, pulmones, bazo e hígado⁷. También se ha documentado SK en HSH-VIH-, de curso indolente⁸.



Figura 1 Sarcoma de Kaposi en paciente con sida. Pámulas eritematovioláceas en la punta nasal, la comisura labial y la mejilla izquierda.



Figura 2 Sarcoma de Kaposi clásico localizada en piernas. Nódulos y placas eritematomarrónceas en la extremidad inferior.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, pero es recomendable confirmarlo por biopsia. En el examen anatomopatológico se observan en todo el grosor de la dermis células fusiformes, proliferación de vasos irregulares con hendiduras vasculares, con extravasación de hematíes, e infiltrado leucoplasmocitario

Tabla 1 Epidemiología y características clínicas de los distintos subtipos de sarcoma de Kaposi

	SK clásico	SK endémico	SK asociado a VIH	SK asociado a inmunosupresión
Edad	> 60 años	30-45 años	20-50 años	< 60 años
Grupos de riesgo	Origen mediterráneo y judíos	Población africana	Infectados por VIH, HSH	Trasplantados, enfermedades autoinmunes
Localización	Miembros inferiores	Miembros inferiores	Cefálico, oral, visceral	Extremidades
Manifestaciones extracutáneas	Infrecuentes	Frecuentemente linfadenopático	Frecuentes	Posibles
Evolución	Curso indolente	Progresivo	Agresivo. Puede regresar con antirretrovirales	Variable, puede regresar con disminución de la inmunosupresión

HSH: hombres que tiene sexo con hombres; SK: sarcoma de Kaposi; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

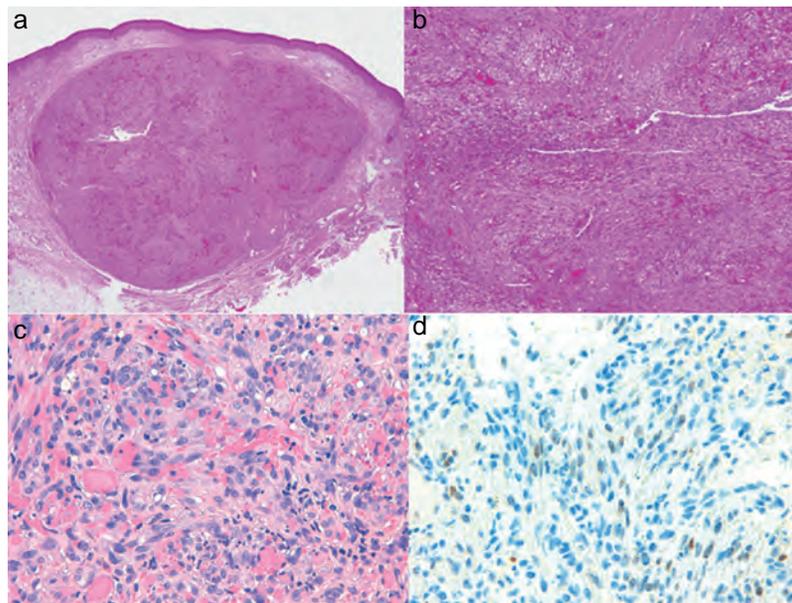


Figura 3 Histología del sarcoma de Kaposi.

- a) Visión panorámica de sarcoma de Kaposi en fase nodular. Nódulo bien circunscrito en dermis.
 b) Lesión densamente celular con algún espacio en forma de grieta.
 c) Detalle de las células fusiformes y de los hematíes en el interior de los pequeños vasos.
 d) Positividad nuclear para la inmunohistoquímica VHH-8 específica del sarcoma de Kaposi.

y glóbulos hialinos intra y extracelulares, así como el denominado signo del promontorio (fig. 3). La PCR y la tinción inmunohistoquímica para la detección del antígeno nuclear asociado a latencia (LANA-1) del virus VHH-8 son positivos¹.

Estadificación y pruebas complementarias

Sarcoma de Kaposi clásico. Dada la clínica (edad, afectación local, infrecuente afectación visceral y curso indolente), es suficiente la exploración cutánea y ganglionar. Las pruebas complementarias se realizan si el paciente presenta síntomas de compromiso visceral⁵.

Sarcoma de Kaposi asociado a inmunosupresión. Al igual que en el SK asociado a VIH, no existe una estadificación consensuada para el SK asociado a inmunosupresión, por lo que

las pruebas y los criterios de aplicación que se recomiendan son habitualmente los mismos que en el SK asociado a VIH.

Sarcoma de Kaposi asociado a VIH. No existe un sistema de estadificación aceptado. Se recomienda realizar una radiografía de tórax y, en caso de detectar alteraciones sugerentes de compromiso pulmonar, una broncoscopia o una tomografía computarizada de tórax. También se aconseja descartar sangre oculta en heces y, si es positiva, realizar una endoscopia digestiva.

El *AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee* propuso en 1989 una estadificación (tabla 2) basada en la extensión de la enfermedad, recuento de linfocitos T CD4 y compromiso sistémico (enfermedades oportunistas, síntomas B como fiebre, pérdida de peso o diarrea persistente, y rendimiento menor a 70 puntos de la escala de Karnofsky). Un análisis prospectivo mostró que estas variables se

Tabla 2 Estadificación propuesta por el *AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee*

	Buen pronóstico (0)	Mal pronóstico (1)
Tumor	Tumor confinado a la piel o a ganglios o mínima afectación oral	Tumor asociado a edema o ulceración Afectación oral grave SK digestivo SK visceral (no ganglionar)
Inmunidad	CD4 \geq 200/ μ l	CD4 < 200/ μ l
Enfermedad sistémica	Sin enfermedades oportunistas o muguet Sin síntomas B Índice de Karnofsky \geq 70	Infecciones oportunistas o muguet Síntomas B ^a Índice de Karnofsky < 70 Otras enfermedades relacionadas con el VIH (p.ej., enfermedad neurológica o linfoma)

SK: sarcoma de Kaposi; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^a Fiebre prolongada, sudoración nocturna, pérdida de peso de más del 10% o diarrea de más de 15 días de duración.

Tabla 3 Esquema de tratamiento del sarcoma de Kaposi

Variante	Tratamiento		
SK clásico	Tratamiento de elección I. Lesiones únicas o aisladas	a. Considerar solo observación clínica b. Radioterapia local o extirpación quirúrgica	Otras alternativas Terapia intralesional
SK asociado a VIH	II. Enfermedad diseminada	Doxorubicina liposomal	Vinblastina, paclitaxel, etopósido
	I. Lesiones únicas o aisladas	Iniciar TARGA con o sin terapia local (radioterapia, extirpación quirúrgica o crioterapia)	TARGA y terapia intralesional
SK iatrogénico (asociado a inmunosupresión)	II. Enfermedad diseminada	TARGA con doxorubicina liposomal	TARGA con paclitaxel
	Suspender o disminuir dosis de fármaco inmunosupresor		Seguir pauta de tratamiento de SK asociado a HIV

SK: sarcoma de Kaposi; TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad.

relacionaban con la supervivencia de los pacientes, siendo factores de buen pronóstico la enfermedad limitada, los linfocitos CD4 superiores a 150 células/mm³ y la ausencia de compromiso sistémico⁹.

Estas propuestas de estadificación se realizaron antes de la TARGA y no incluyen la carga vírica, por lo que la aplicación de las estadificaciones ha quedado relegada a los estudios clínicos.

Tratamiento

Sarcoma de Kaposi clásico

Existen pocos ensayos clínicos comparativos entre los diferentes tratamientos del SK clásico. Se emplean habitualmente los mismos fármacos y pautas que los aplicados en el SK epidémico (tabla 3).

1. Lesiones únicas.

- **Observación clínica.** Dada la edad de los pacientes y la baja mortalidad, el control sin tratamiento puede ser una opción. En caso de linfedema es aconsejable la compresión elástica¹⁰.
- **Radioterapia local.** La radioterapia de bajo voltaje (100 kV: 8 Gy una sola aplicación o 20-30 Gy dosis fraccionadas) es efectiva para las lesiones aisladas¹⁰. En un análisis retrospectivo de 68 pacientes tratados con radioterapia se observó una buena respuesta en el 85% de los pacientes, con respuesta completa en el 58% y una mejora de los síntomas en el 95%³.
- **Extirpación quirúrgica.** En caso de lesiones clínicamente molestas, como las de zonas acras, se aconseja la cirugía. En un estudio de pacientes tratados quirúrgicamente se comprobó que no se producían recidivas durante una media de 15 meses tras el tratamiento³.
- **Crioterapia.** La crioterapia puede emplearse en lesiones únicas de tamaño ≤ 1 cm, sobre todo de zonas acrales, con aplicaciones de 30-60 s. Tanto la cirugía como la crioterapia tienen la ventaja de que pueden repetirse con buenos resultados.
- **Terapia intralesional.** El tratamiento intralesional de vinblastina (0,2 mg/ml cada 2 semanas), vincristina

(0,03-0,08 mg) o interferón alfa (3-5 MUI/3 veces a la semana \times 4-5 semanas)¹⁰, la aplicación tópica de alitretinoína 0,1% gel (lesiones maculosas) o imiquimod 5% crema (3 veces por semana durante 24 semanas)¹⁰ son tratamientos referidos en la literatura, aunque con escasa experiencia⁵.

2. Enfermedad diseminada

- **Doxorubicina pegilada liposomal (DPL)** (20 mg/m² cada 3 semanas). La DPL es el fármaco de elección, salvo cardiopatía. La respuesta es buena o excelente, con respuestas parciales (reducción del número de lesiones tumorales en un 50%) o completas durante 25 meses en más del 70% de los pacientes¹¹. La duración de la quimioterapia no está bien establecida, aunque se aconseja mantenerla 1-2 ciclos después de obtener la respuesta clínica. El tratamiento con DPL es generalmente bien tolerado, con escasos efectos adversos, siendo menos cardiotoxico que el tratamiento con los compuestos tradicionales, lo que permite dosis acumulativas más altas y tratamientos más prolongados. Las toxicidades más graves (grado 3 y 4) son infrecuentes e incluyen la neutropenia y la anemia¹².
- **Vinblastina** (3 mg/m²/semanal/i.v. o 6 mg/m²/2 semanas/i.v.). La vinblastina ofrece buenos resultados, con respuestas entre el 50 y el 90%, aunque puede producir leucopenia^{3,13}.
- **Otros quimioterápicos** empleados con respuestas elevadas, pero con efectos adversos son: paclitaxel i.v. (100 mg/semana), bleomicina (15 U/semana \times 3 semanas y después cada 3 semanas/i.m.) y etopósido oral (100 mg/día, 3-5 días a la semana)¹⁰. Solo existe un ensayo clínico aleatorizado entre vinblastina i.v. y etopósido oral en el que no se encontraron diferencias significativas en la respuesta o en la supervivencia, pero sí una mayor proporción de efectos adversos en el tratamiento con etopósido¹³.

Sarcoma de Kaposi asociado a VIH

1. Lesiones únicas o limitadas

- TARGA en monoterapia o asociado a terapia local (fig. 4). El tratamiento inicial es la TARGA, ya que

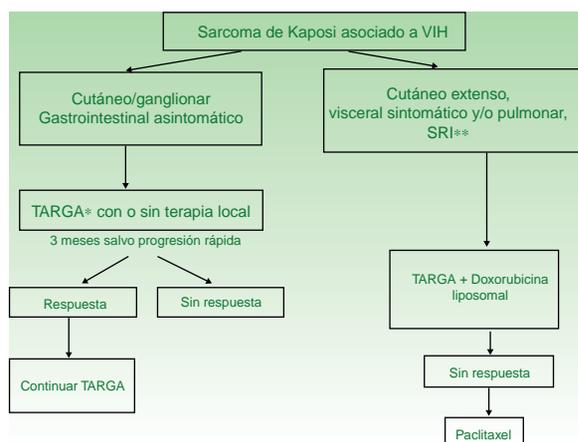


Figura 4 Esquema de tratamiento del SK asociado a VIH.

* TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad.

** SRI: síndrome de reconstitución inmune.

Adaptado de Grupo de consenso en el tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado a sida. Reunión de consenso. Barcelona: Saned; 1998.

se ha demostrado que la reconstitución inmunológica reduce la incidencia y la gravedad del sarcoma^{2,7}, con reducción o desaparición de las lesiones. En lesiones sintomáticas o antiestéticas se puede realizar cirugía¹⁴, electrocoagulación o crioterapia, y también aplicar vinblastina intralesional¹⁵ (0,2 a 0,3 mg/ml, administrando 0,1 ml por cada 0,5 cm² de lesión) o radioterapia de bajo voltaje (100 kV, dosis entre 8 Gy/1 fracción o 30 Gy/10 fracciones, más del 95% de respuesta clínica completa)¹⁶. La supervivencia a los 5 años del tratamiento con TARGA, con o sin terapia local, fue del 92% en una serie de más de 400 casos¹⁴.

2. Enfermedad diseminada

Se recomienda tratamiento sistémico en aquellos pacientes tratados con TARGA y afectación cutánea extensa (más de 15-25 lesiones), edema intenso, SK cutáneo que no haya respondido a la terapia local o rápidamente evolutivo, SK asociado a síndrome de reconstitución inmunológica o afectación visceral sintomática.

- **DPL** (20 mg/m² cada 3 semanas). Debe iniciarse TARGA y DPL¹⁷, ya que la combinación es más eficaz que la TARGA sola¹⁸. Se tiende a realizar varias tandas de tratamiento según respuesta clínica. Se obtiene una respuesta completa/parcial con la terapia combinada en el 80%¹⁹, con supervivencias a los 5 años de más del 85%. Las recaídas son escasas (13%) y se producen en el primer año tras la suspensión del fármaco²⁰. La respuesta a DPL es superior a la combinación de bleomicina, vincristina o vinblastina y doxorubicina no liposomal²¹ y a la daunorubicina liposomal²².
- **Paclitaxel** (100 mg/m² cada 2 semanas). Es un fármaco de segunda línea con el que se obtienen respuestas favorables en el 71% de los pacientes²³, pero con tasas de supervivencia inferiores a DPL y mayor toxicidad grados 3-5^{14,24}. Requiere premedicación con dexametasona y

puede producir graves interacciones farmacológicas con los antirretrovirales.

- **Otras terapias.** Otros fármacos, como etopósido, vinorelbina, interleucina 12, bevacizumab e imatinib también han sido empleados, pero la experiencia es limitada⁵.

Sarcoma de Kaposi asociado a inmunosupresión

- Suspender el fármaco inmunosupresor o disminuir su dosis. La suspensión o disminución del fármaco inmunosupresor puede inducir remisiones espontáneas. Si no fuera efectivo o fuera impracticable, generalmente se siguen las pautas utilizadas en el SK-VIH⁵.

Conclusiones

El SK es un tumor angioproliferativo con distintos subtipos asociados a edad avanzada, determinadas poblaciones africanas, inmunosupresión iatrogénica o VIH. Pese a que la TARGA ha producido un descenso dramático en su incidencia y gravedad en individuos VIH+, es importante conocer las distintas opciones terapéuticas según la variante de SK y su forma de presentación clínica.

Angiosarcoma cutáneo

Los angiosarcomas representan entre el 1 y el 2%^{25,26} de todos los sarcomas, pero al menos la mitad de ellos son cutáneos. De los sarcomas cutáneos, el angiosarcoma es el cuarto en frecuencia, por detrás del sarcoma de Kaposi, el dermatofibrosarcoma y el leiomioma. El angiosarcoma cutáneo es una de las neoplasias cutáneas de peor pronóstico, con supervivencia a los 5 años de entre el 10% en las series más antiguas²⁷ y el 30 y el 50% en las más modernas^{25,28,29}. Existen 3 grandes variedades de angiosarcomas cutáneos: los idiopáticos de cara y cuero cabelludo de pacientes ancianos (angiosarcoma de Wilson Jones), que suponen aproximadamente el 50% de los angiosarcomas cutáneos, y dos formas de angiosarcomas secundarios: una que asienta sobre áreas de linfedema crónico, especialmente en los brazos de mujeres sometidas a mastectomías radicales (síndrome de Stewart-Treves), y otra que se desarrolla sobre áreas de piel irradiada, especialmente en la región pectoral de mujeres sometidas a radioterapia tras cáncer de mama (fig. 5). Se trata de un sarcoma cutáneo muy agresivo con gran tendencia a la recidiva local y mal pronóstico^{27,30}. El único tratamiento potencialmente curativo es la cirugía ± radioterapia.

Epidemiología y diagnóstico clínico

La incidencia del angiosarcoma cutáneo es difícil de calcular, pero la de los angiosarcomas en su conjunto es de 0,4 casos por millón de habitantes en Estados Unidos³¹. Los angiosarcomas cutáneos suponen entre un 35 y un 60% de todos los angiosarcomas, con una incidencia aproximada de 0,2 casos por millón de habitantes. Predomina en pacientes ancianos con una media de edad de 73 años, y es excepcional en niños o en pacientes jóvenes. El angiosarcoma clásico de Wilson Jones predomina en varones y el posradioterapia en mujeres²⁹. Predomina en la raza



Figura 5 Angiosarcoma. Pápulas y nódulos rojizovioláceos sobre una placa eritematoviolácea asientan en una mama irradiada previamente por cáncer.

blanca^{25,29}. La mayoría de los angiosarcomas idiopáticos asientan en cabeza y cuello (62%), los posradioterapia predominan en el tronco (24%), especialmente en la zona pectoral (posradioterapia de la mama) y los poslinfedema en extremidades (11%). La mayoría de los angiosarcomas posradioterapia aparecen tras radioterapia por cáncer de mama³², pero hay casos en otras zonas radiadas y no solo por procesos malignos. El tiempo de latencia entre la radioterapia y el desarrollo del angiosarcoma es variable, con una media de 5 años para la mama y de 10 años o más para otras localizaciones. Los angiosarcomas poslinfedema predominan sobre linfedema crónico en los brazos de mujeres sometidas a mastectomías radicales³³ (síndrome de Stewart-Treves), pero hay casos descritos sobre linfedemas de cualquier etiología. El tiempo transcurrido entre que se establece el linfedema y el desarrollo del angiosarcoma es muy variable: entre uno y 30 años.

La forma inicial más característica es a modo de una lesión contusiforme, a veces edematosa, con frecuencia mal definida, que tiende a pasar desapercibida inicialmente, en especial los de cuero cabelludo de pacientes con pelo³⁴. En los angiosarcomas de cabeza y cuello se aprecia mejor la extensión real del angiosarcoma si el paciente coloca su cabeza por debajo del nivel del corazón durante unos segundos. Así la porción subclínica se hace más visible al adquirir una tonalidad violácea y un aspecto edematoso³⁵. Más adelante aparecen pápulas y nódulos, y ocasionalmente ulceración y sangrado en las fases avanzadas. Existen casos que se inician directamente con pápulas y nódulos sin apenas fase contusiforme previa. El tamaño medio al diagnóstico es de 3-5 cm^{28,29}. Los angiosarcomas pueden aparecer como un tumor único o multifocal y característicamente la extensión real sobrepasa los límites clínicamente apreciables. La sospecha clínica de angiosarcoma cutáneo ha de ser confirmada mediante biopsia.

Diagnóstico histológico

Los tres tipos de angiosarcomas cutáneos muestran características histopatológicas superponibles. Los angiosarcomas bien diferenciados muestran luces vasculares revestidas de

endotelios aplanados que disecan entre los haces de colágeno, con poca atipia celular. En estas fases el diagnóstico histológico es complejo, y es útil reconocer algunos endotelios con células prominentes, pleomórficas, de núcleos hiper cromáticos que tienden a protruir y a crear algunas papilas, con varias capas de células endoteliales en las luces vasculares^{36,37}. Los canales vasculares son irregulares y tienden a anastomosarse entre sí (fig. 6). En los casos peor diferenciados las células tumorales son epitelioides o fusiformes, con atipias marcadas y abundantes mitosis y un patrón de crecimiento más sólido con pocas luces vasculares, de modo que se pueden confundir con carcinomas o incluso melanomas o fibrosarcomas. La presencia de vacuolas intracitoplasmáticas como expresión de una diferenciación vascular primitiva puede ser muy útil para sospechar el diagnóstico correcto en estos casos. Los angiosarcomas indiferenciados infiltran de forma muy destructiva y desaparecen los componentes normales de la dermis y los anejos cutáneos. Es frecuente un infiltrado inflamatorio acompañante parcheado, a veces tan denso que puede simular un linfoma³⁸. La cantidad de hematies y hemosiderina acompañante es muy variable. Es habitual encontrar distintos grados de diferenciación dentro de un mismo angiosarcoma. La epidermis puede ser normal, atrófica o estar ulcerada. Clásicamente el grado de diferenciación de los angiosarcomas cutáneos no se ha relacionado con el pronóstico, y es por ello que —a diferencia de otros sarcomas— el grado histológico no se tiene en cuenta para su estadificación³⁹. Quizás esto sea revisado en el futuro, ya que en un trabajo reciente²⁵ con la serie más larga de angiosarcomas cutáneos y de partes blandas publicado —con 821 pacientes—, desarrollan un modelo pronóstico que se correlaciona con la supervivencia y que incluye el grado histopatológico.

El estudio de un angiosarcoma ha de completarse con un panel inmunohistoquímico que incluye un panel básico de tumores fusocelulares (CD31, pancitoqueratinas, S100 y actina) y marcadores vasculares adicionales (CD34, ERG, podoplanina). Algunos casos de angiosarcomas con predominio de células epitelioides pueden mostrar alguna positividad para citoqueratinas; sin embargo, la positividad de marcadores vasculares como el CD31, el ERG y/o la podoplanina permitirá descartar un carcinoma indiferenciado. En los últimos años se ha demostrado que muchos angiosarcomas tienen amplificación/sobreexpresión del MYC. En la mayoría de los trabajos encuentran amplificación del MYC en torno al 50-100% de los angiosarcomas cutáneos secundarios y no en los idiopáticos⁴⁰⁻⁴², pero también se ha demostrado amplificación o sobreexpresión del MYC en algunos angiosarcomas idiopáticos^{43,44}. Sin embargo, prácticamente todos los estudios han demostrado la ausencia de amplificación o sobreexpresión del MYC en las proliferaciones vasculares atípicas posradioterapia, de modo que su positividad en un caso dudoso de proliferación vascular en área irradiada prácticamente descarta angiosarcoma.

El origen del angiosarcoma en vasos de naturaleza sanguínea o linfática es un tema controvertido. La expresión de CD31 o CD34 es mayor en las áreas mejor diferenciadas, pero ninguno de los dos es constante⁴⁵. Los marcadores inmunohistoquímicos relativamente específicos de vasos linfáticos, como son la podoplanina, el D2-40, el LYVE-1 y el PROX-1, suelen ser positivos en los angiosarcomas cutáneos,

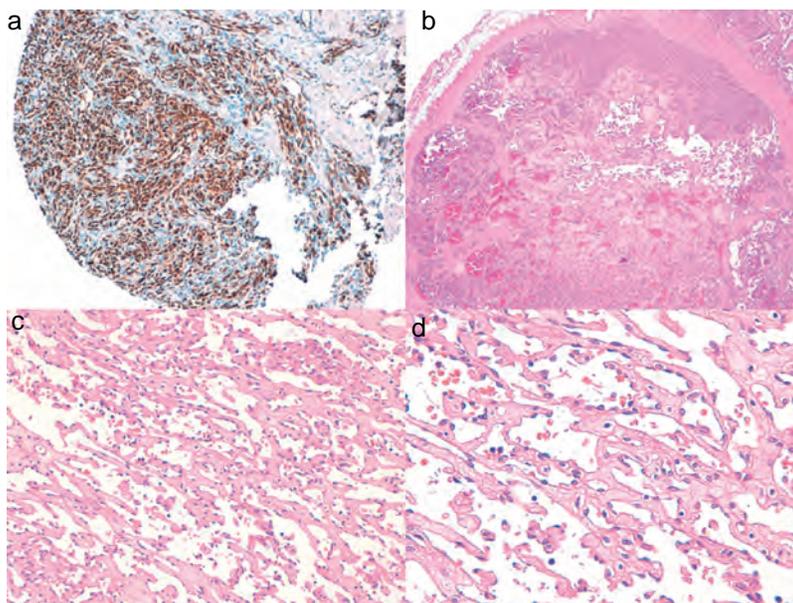


Figura 6 a) La inmunohistoquímica corresponde a un angiosarcoma cutáneo que muestra positividad para ERG (típicamente de patrón nuclear). b) Angiosarcoma con predominio de áreas con patrón vasoformativo. c,d) En las fotos de detalle se muestran los endotelios neoplásicos, que en este caso resultan prominentes pero sin atipia llamativa.

de manera que pueden expresar en muchos casos un patrón inmunohistoquímico mixto tanto de endotelios sanguíneos como de endotelios linfáticos^{38,46,47}. Aunque es excepcional, se han descrito casos de angiosarcomas cutáneos que expresan proteína S-100⁴⁸ o marcadores neuroendocrinos⁴⁹.

Estadificación

Aunque no existen guías de manejo del angiosarcoma cutáneo, dado que la localización más habitual de las metástasis es el pulmón⁵⁰, seguida de los ganglios linfáticos^{29,51}, se suele recomendar tras el diagnóstico clinicopatológico completar el estudio con una TAC toracoabdominal, e incluir la región cervical si se trata de un angiosarcoma de cabeza o cuello y la pelvis en angiosarcomas posradioterapia abdominopélvica. La presencia de diseminación regional o a distancia no es rara en el angiosarcoma y aparece en torno al 30 y al 10% de los casos, respectivamente²⁹.

No existe un TNM específico para los angiosarcomas, de modo que se emplea el TNM de los sarcomas de partes blandas de la clasificación de la AJCC adaptado a los angiosarcomas. En el caso de los angiosarcomas, como actualmente no se acepta la influencia del grado histológico en el pronóstico, el estadio IA y IIA se agrupan en algunos trabajos lo mismo que los estadios IB y IIB, que en otros sarcomas se distinguen entre sí solo por el grado histológico.

Tratamiento

El único tratamiento que ha demostrado ser potencialmente curativo en el angiosarcoma cutáneo de forma aislada es la cirugía. No obstante, en casos inoperables o metastásicos la radioterapia y/o la quimioterapia tienen un papel paliativo reconocido. Además, en algunos trabajos recientes se incluye la radioterapia como adyuvante a la cirugía también

en casos localizados de angiosarcomas^{50,51}, e incluso algunos autores recomiendan irradiar los linfáticos regionales⁵², pero esto no se realiza habitualmente. El problema de la cirugía en el angiosarcoma cutáneo es que su carácter multicéntrico unas veces y su mala delimitación clínica otras, sumados al hecho frecuente de ser diagnosticados cuando su tamaño ya supera los 5 cm, todo ello en el contexto de un paciente de avanzada edad, dificulta la obtención de unos márgenes quirúrgicos adecuados. Como norma general, si las características del tumor y el estado general del paciente lo permiten, el tratamiento del angiosarcoma cutáneo será la extirpación quirúrgica con márgenes adecuados. Lo más aceptado es la cirugía con 3 cm de margen con respecto a los límites clínicamente apreciables⁵³. El margen profundo no está bien establecido, dado que es un sarcoma dérmico, y parece razonable alcanzar hasta la fascia sin incluirla, pero en casos más infiltrativos deberá incluirse el músculo para alcanzar unos márgenes libres. Obtener márgenes afectos en el angiosarcoma es un factor de mal pronóstico demostrado en varios trabajos^{28,30,51}. En el caso de la mama, la mayoría de los trabajos incluyen una mastectomía total a extirpaciones más o menos extensas de la piel irradiada. En casos complejos, un mapeo biopsico previo nos permitirá hacer un plan previo a la cirugía. Siempre que sea factible, en oncología cutánea se preferirán los cierres directos, los injertos o los cierres por segunda intención para facilitar el seguimiento y no enmascarar con plastias posibles recaídas locales, pero esto puede ser muy difícil o imposible tras extirpaciones radicales de angiosarcomas mamarios que impliquen mastectomía total y de toda la piel irradiada. Con respecto a los angiosarcomas poslinfedema, un artículo que revisa 160 pacientes publicados de síndrome de Stewart-Treves describe ausencia de beneficio de la amputación frente a la cirugía radical (con 2 o 3 cm de margen) en estos casos, de modo que la amputación

de la extremidad no parece justificada en angiosarcomas poslinfedema⁵⁴.

En los casos en que la cirugía sea imposible —casos multicéntricos o muy extensos, o que afectan áreas de muy complejo abordaje quirúrgico—, la radioterapia será el tratamiento de elección⁵⁵. La dosis de radioterapia para el angiosarcoma cutáneo es habitualmente de 60Gy repartidos en 20 sesiones de 3 Gy cada una. Cuando se usa de modo adyuvante a la cirugía, las dosis son similares, salvo en el caso de que la indicación sea para angiosarcomas posradioterapia, en los que habitualmente la dosis empleada será menor (en torno a 45-50 Gy).

Con respecto a la quimioterapia, esta solo tiene un papel paliativo en el angiosarcoma, y se reserva para casos recidivados o metastásicos no susceptibles de cirugía. También se ha propuesto recientemente un papel neoadyuvante de la quimioterapia previa a la cirugía en localizaciones periorbitarias⁵⁶. Los quimioterápicos que más se utilizan en el angiosarcoma son el docetaxel^{57,58}, el paclitaxel⁵⁹ y la doxorubicina liposomal⁶⁰, pero se aceptan también en la guía actual de la NCCN la vinorelbina, el sorafenib, el sunitinib y el bevacizumab, pese a que los resultados con estos tres últimos antiangiogénicos son decepcionantes. La asociación de betabloqueantes en esta fase de tratamiento paliativo puede tener también algún beneficio para el paciente^{61,62}.

Seguimiento

No existen normas estandarizadas en el seguimiento en los angiosarcomas cutáneos. Nosotros realizamos un seguimiento clínico más estrecho, con revisiones cada 3-6 meses durante los tres primeros años, y posteriormente revisiones anuales durante 10 años. En las visitas se explora toda la piel y se palpan los territorios ganglionares de drenaje correspondientes, y se realiza al menos una vez al año una analítica y una TAC toracoabdominopélvica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hiatt KM, Nelson AM, Lichy JH, Fanburg-Smith JC. Classic Kaposi sarcoma in the United States over the last two decades: A clinicopathologic and molecular study of 438 non-HIV-related Kaposi sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi sarcoma. *Mod Pathol*. 2008;21:572–82.
- Martro E, Esteve A, Schulz TF, Sheldon J, Gambus G, Munoz R, et al. Risk factors for human Herpesvirus8 infection and AIDS-associated Kaposi's sarcoma among men who have sex with men in a European multicentre study. *Int J Cancer*. 2007;120:1129–35.
- Brenner B, Rakowsky E, Katz A, Gutman H, Sulkes A, Schacter J, et al. Tailoring treatment for classical Kaposi's sarcoma: Comprehensive clinical guidelines. *Int J Oncol*. 1999;14:1097–102.
- Geddes M, Franceschi S, Barchielli A, Falcini F, Carli S, Cocconi G, et al. Kaposi's sarcoma in Italy before and after the AIDS epidemic. *Br J Cancer*. 1994;69:333–6.
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. Kaposi Sarcoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. En: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [consultado 23 Sep 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65897/>.
- Raeisi D, Payandeh M, Madani SH, Zare ME, Kansestani AN, Hashemian AH. Kaposi's Sarcoma after kidney transplantation: A 21-years experience. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013;7:29–33.
- Grabar S, Abraham B, Mahamat A, del Giudice P, Rosenthal E, Costagliola D. Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. *J Clin Oncol*. 2006;24:14–3408.
- Lanternier F, Lebbe C, Schartz N, Farhi D, Marcelin AG, Kerob D, et al. Kaposi's sarcoma in HIV-negative men having sex with men. *AIDS*. 2008;22:1163–8.
- Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: Prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol*. 1997;15:3085–92.
- Regnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:313–31.
- Di Lorenzo G, Kreuter A, di Trollo R, Guarini A, Romano C, Montesarchio V, et al. Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy in the treatment of non-visceral classic Kaposi's sarcoma: A multicenter study. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1578–80.
- Di Lorenzo G, di Trollo R, Montesarchio V, Palmieri G, Nappa P, Delfino M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin as second-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi sarcoma: A retrospective study. *Cancer*. 2008;112:1147–52.
- Brambilla L, Labianca R, Boneschi V, Fossati S, Dallavalle G, Finzi AF, et al. Mediterranean Kaposi's sarcoma in the elderly. A randomized study of oral etoposide versus vinblastine. *Cancer*. 1994;74:8–2873.
- Bower M, dalla Pria A, Coyle C, Andrews E, Tittle V, Dhoot S, et al. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:409–14.
- Boudreaux AA, Smith LL, Cosby CD, Bason MM, Tappero JW, Berger TG. Intralesional vinblastine for cutaneous Kaposi's sarcoma associated with acquired immunodeficiency syndrome. A clinical trial to evaluate efficacy and discomfort associated with infection. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:61–5.
- Conill C, Alsina M, Verger E, Henriquez I. Radiation therapy in AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma. *Dermatology*. 1997;195:40–2.
- Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, Sirera G, Santos J, Palacios R, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2004;18:1737–40.
- Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M, Freeman EE. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD 003256.
- Nunez M, Saballs P, Valencia ME, Santos J, Ferrer E, Santos I, et al. Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2001;2:429–37.
- Martin-Carbonero L, Palacios R, Valencia E, Saballs P, Sirera G, Santos I, et al. Long-term prognosis of HIV-infected patients with Kaposi sarcoma treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Clin Infect Dis*. 2008;47:410–7.
- Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, Miller BJ, Fischl MA, Friedman-Kien A, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: Results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*. 1998;16:2445–51.

22. Cooley T, Henry D, Tonda M, Sun S, O'Connell M, Rackoff W. A randomized, double-blind study of pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Oncologist*. 2007;12:114-23.
23. Welles L, Saville MW, Lietzau J, Pluda JM, Wyvill KM, Feuerstein I, et al. Phase II trial with dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 1998;16:1112-21.
24. Cianfrocca M, Lee S, von Roenn J, Tulpule A, Dezube BJ, Aboulafia DM, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: Evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer*. 2010;116:3969-77.
25. Sinnamon AJ, Neuwirth MG, McMillan MT, Ecker BL, Bartlett EK, Zhang PJ, et al. A prognostic model for resectable soft tissue and cutaneous angiosarcoma. *J Surg Oncol*. 2016;114:557-63.
26. Fayette J, Martin E, Piperno-Neumann S, le Cesne A, Robert C, Bonvalot S, et al. Angiosarcomas, a heterogeneous group of sarcomas with specific behavior depending on primary site: A retrospective study of 161 cases. *Ann Oncol*. 2007;18:2030-6.
27. Holden CA, Spittle MF, Jones EW. Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment. *Cancer*. 1987;59:1046-57.
28. Perez MC, Padhya TA, Messina JL, Jackson RS, Gonzalez RJ, Bui MM, et al. Cutaneous angiosarcoma: A single-institution experience. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3391-7.
29. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Henson DE, Kostun L, Hart A, Angeles-Albores D, et al. Cutaneous angiosarcoma. Analysis of 434 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973-2007. *Ann Diagn Pathol*. 2011;15:93-7.
30. Morgan MB, Swann M, Somach S, Eng W, Smoller B. Cutaneous angiosarcoma: A case series with prognostic correlation. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:867-74.
31. Rouhani P, Fletcher CD, Devesa SS, Toro JR. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S.: An analysis of 12,114 cases. *Cancer*. 2008;113:616-27.
32. Hodgson NC, Bowen-Wells C, Moffat F, Franceschi D, Avisar E. Angiosarcomas of the breast: A review of 70 cases. *Am J Clin Oncol*. 2007;30:570-3.
33. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer*. 1948;1:64-81.
34. Bernstein JM, Irish JC, Brown DH, Goldstein D, Chung P, Razak ARA, et al. Survival outcomes for cutaneous angiosarcoma of the scalp versus face. *Head Neck*. 2017;39:1205-11.
35. Asgari MM, Cockerell CJ, Weitzul S. The head-tilt maneuver: A clinical aid in recognizing head and neck angiosarcomas. *Arch Dermatol*. 2007;143:75-7.
36. Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular proliferations. Part III. Malignant neoplasms, other cutaneous neoplasms with significant vascular component, and disorders erroneously considered as vascular neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38 2 Pt 1:143-75, quiz 76-8.
37. Hunt SJ, Santa Cruz DJ. Vascular tumors of the skin: A selective review. *Semin Diagn Pathol*. 2004;21:166-218.
38. Requena L, Santonja C, Stutz N, Kaddu S, Weenig RH, Kutzner H, et al. Pseudolymphomatous cutaneous angiosarcoma: A rare variant of cutaneous angiosarcoma readily mistaken for cutaneous lymphoma. *Am J Dermatopathol*. 2007;29:342-50.
39. Pawlik TM, Paulino AF, McGinn CJ, Baker LH, Cohen DS, Morris JS, et al. Cutaneous angiosarcoma of the scalp: A multidisciplinary approach. *Cancer*. 2003;98:1716-26.
40. Manner J, Radlwimmer B, Hohenberger P, Mossinger K, Kuffer S, Sauer C, et al. MYC high level gene amplification is a distinctive feature of angiosarcomas after irradiation or chronic lymphedema. *Am J Pathol*. 2010;176:34-9.
41. Fraga-Guedes C, Andre S, Mastropasqua MG, Botteri E, Toesca A, Rocha RM, et al. Angiosarcoma and atypical vascular lesions of the breast: Diagnostic and prognostic role of MYC gene amplification and protein expression. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;151:131-40.
42. Mentzel T, Schildhaus HU, Palmedo G, Buttner R, Kutzner H. Post-radiation cutaneous angiosarcoma after radiotherapy of breast carcinoma is characterized by MYC amplification in contrast to atypical vascular lesions after radiotherapy and control cases: Clinicopathological, immunohistochemical and molecular analysis of 66 cases. *Mod Pathol*. 2012;25:75-85.
43. Shon W, Sukov WR, Jenkins SM, Folpe AL. MYC amplification and overexpression in primary cutaneous angiosarcoma: A fluorescence in-situ hybridization and immunohistochemical study. *Mod Pathol*. 2014;27:509-15.
44. Udager AM, Ishikawa MK, Lucas DR, McHugh JB, Patel RM. MYC immunohistochemistry in angiosarcoma and atypical vascular lesions: Practical considerations based on a single institutional experience. *Pathology*. 2016;48:697-704.
45. Orchard GE, Zelger B, Jones EW, Jones RR. An immunocytochemical assessment of 19 cases of cutaneous angiosarcoma. *Histopathology*. 1996;28:235-40.
46. Kahn HJ, Bailey D, Marks A. Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcomas. *Mod Pathol*. 2002;15:434-40.
47. Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Kowalski H, Horvat R, Amann G, Kriehuber E, et al. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries: Podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium. *Am J Pathol*. 1999;154:385-94.
48. Macías-García L, Lara-Bohorquez C, Jorquera-Barquero E, Ríos-Martín JJ. Recurrent cutaneous angiosarcoma of the scalp with aberrant expression of S100: A case report. *Am J Dermatopathol*. 2018;40:419-22.
49. Machado I, Santonja C, Huerta V, Cruz J, Requena C, Requena L, et al. Unusual neuroendocrine differentiation in a small round cell angiosarcoma. A potential histologic mimicker of superficial Ewing sarcoma. *Am J Dermatopathol*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1097/DAD.0000000000001130> [Epub ahead of print].
50. Grundahl JE, Hallermann C, Schulze HJ, Klein M, Wermker K. Cutaneous angiosarcoma of head and neck: A new predictive score for locoregional metastasis. *Transl Oncol*. 2015;8:169-75.
51. Dettenborn T, Wermker K, Schulze HJ, Klein M, Schwippen V, Hallermann C. Prognostic features in angiosarcoma of the head and neck: A retrospective monocenter study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42:1623-8.
52. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Werning JW, Reith JD, Mendenhall NP. Cutaneous angiosarcoma. *Am J Clin Oncol*. 2006;29:524-8.
53. Lindford A, Bohling T, Vaalavirta L, Tenhunen M, Jahkola T, Tukiainen E. Surgical management of radiation-associated cutaneous breast angiosarcoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64:1036-42.
54. Grobmyer SR, Daly JM, Glotzbach RE, Grobmyer A 3rd. Role of surgery in the management of postmastectomy extremity angiosarcoma (Stewart-Treves syndrome). *J Surg Oncol*. 2000;73:182-8.
55. Veness M, Cooper S. Treatment of cutaneous angiosarcomas of the head and neck. *Australas Radiol*. 1995;39:277-81.
56. DeMartelaere SL, Roberts D, Burgess MA, Morrison WH, Pisters PW, Sturgis EM, et al. Neoadjuvant chemotherapy-specific and overall treatment outcomes in patients with cutaneous angiosarcoma of the face with periorbital involvement. *Head Neck*. 2008;30:639-46.
57. Veliz M, Chang V, Kasimis B, Choe JK. Durable response of angiosarcoma of the face and scalp to docetaxel. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007;19:210.
58. Nagano T, Yamada Y, Ikeda T, Kanki H, Kamo T, Nishigori C. Docetaxel: A therapeutic option in the treatment of cutaneous angiosarcoma: Report of 9 patients. *Cancer*. 2007;110:648-51.

59. Fury MG, Antonescu CR, van Zee KJ, Brennan MF, Maki RG. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: Clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J*. 2005;11:241–7.
60. Eiling S, Lischner S, Busch JO, Rothaupt D, Christophers E, Hauschild A. Complete remission of a radio-resistant cutaneous angiosarcoma of the scalp by systemic treatment with liposomal doxorubicin. *Br J Dermatol*. 2002;147:150–3.
61. Chow W, Amaya CN, Rains S, Chow M, Dickerson EB, Bryan BA. Growth attenuation of cutaneous angiosarcoma with propranolol-mediated beta-blockade. *JAMA Dermatol*. 2015;151:1226–9.
62. Pasquier E, Andre N, Street J, Chougule A, Reki B, Ghosh J, et al. Effective management of advanced angiosarcoma by the synergistic combination of propranolol and vinblastine-based metronomic chemotherapy: A bench to bedside study. *EBioMedicine*. 2016;6:87–95.



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Leiomiosarcoma y sarcoma pleomórfico dérmico: directrices para el diagnóstico y tratamiento



B. Llombart^{a,*}, C. Serra-Guillén^a, C. Requena^a, M. Alsina^b, D. Morgado-Carrasco^b, I. Machado^c y O. Sanmartín^a

^a Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 11 de febrero de 2018; aceptado el 24 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Sarcoma;
Cutáneo;
Leiomiosarcoma;
Sarcoma pleomórfico;
Fibroxiantoma atípico;
Diagnóstico;
Tratamiento

KEYWORDS

Sarcoma;
Cutaneous;
Leiomyosarcoma;
Pleomorphic sarcoma;
Atypical fibroxanthoma;
Diagnosis;
Treatment

Resumen El leiomiosarcoma de la piel se clasifica en tres grupos: dérmico, hipodérmico y cutáneo metastásico. El dérmico se origina de las fibras musculares lisas del músculo erector del pelo, dartos genital o de la areola mamaria. Se considera un tumor de malignidad intermedia, con tendencia a la recidiva local (24%) y un bajo riesgo de metástasis (4%). El leiomiosarcoma hipodérmico se origina de las paredes musculares de los vasos, y se caracteriza por presentar una mayor tasa de recidiva local (37%) y metástasis (43%).

El sarcoma pleomórfico dérmico aparece habitualmente en pacientes ancianos y se localiza característicamente en zonas de piel fotoexpuesta (cuero cabelludo). Comparte características histológicas e inmunohistoquímicas con el fibroxantoma atípico, pero con un comportamiento más agresivo (metástasis en el 10-20%). Los criterios histológicos que lo diferencian son la infiltración del tejido celular subcutáneo, la infiltración perineural y la presencia de focos de necrosis.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Leiomyosarcoma and Pleomorphic Dermal Sarcoma: Guidelines for Diagnosis and Treatment

Abstract There are 3 types of leiomyosarcoma of the skin: dermal, subcutaneous, and metastatic cutaneous. Dermal leiomyosarcoma arises from smooth muscle fibers in arrector pili muscles, genital dartos muscles, and the nipple-areola complex. It is an intermediate-grade tumor associated with a tendency for local recurrence (24%) and low metastatic potential (4%). Subcutaneous leiomyosarcoma originates from smooth muscle in blood vessel walls and has higher rates of local recurrence (37%) and metastasis (43%).

Pleomorphic dermal sarcoma typically affects elderly patients and arises in sun-exposed areas (e.g., the scalp). Its histologic and immunohistochemical characteristics are similar to those

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatriz.llombart@uv.es (B. Llombart).

of atypical fibroxanthoma, but it is more aggressive (metastasis rate of 10-20%). Histologically, it can be distinguished from atypical fibroxanthoma by the observation of subcutaneous tissue invasion, perineural invasion, and foci of necrosis.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Leiomiosarcoma

El leiomiosarcoma (LMS) es una neoplasia de estirpe muscular que nace en los tejidos blandos profundos, útero o más raramente en la dermis. Representa entorno al 5-10% de todos los sarcomas pero solo el 2-3% de los sarcomas cutáneos (0,04% de todas las neoplasias cutáneas)^{1,2}. En la piel es el tercero en frecuencia, por detrás del dermatofibrosarcoma y el sarcoma de Kaposi. Los LMS del retroperitoneo y de la cavidad abdominal son el subgrupo más frecuente y su evolución es mucho más agresiva.

Tradicionalmente, el LMS de la piel se clasifica en tres grandes grupos con diferente implicación pronóstica: LMS cutáneo o dérmico, LMS subcutáneo o hipodérmico y LMS metastásico³. El pronóstico es peor cuanto más profunda es la lesión. El LMS dérmico se origina de las fibras musculares lisas del músculo erector del pelo, el músculo dartos genital o el músculo de la areola mamaria, mientras que el LMS hipodérmico se origina de las paredes musculares de los vasos⁴. Ambos pueden progresar dando lugar a metástasis y estas pueden aparecer en la piel. No obstante, si encontramos una metástasis en piel de LMS lo más frecuente es que el origen sea de un LMS del retroperitoneo.

El LMS cutáneo dérmico se considera un tumor de malignidad intermedia, con tendencia a la recidiva local (24%) y un bajo riesgo de metástasis (4%)⁵. Es por ello que Kraft et al.⁶ propusieron que los LMS dérmicos con mínima afectación hipodérmica no deberían considerarse sarcomas y sugirieron denominar a estas lesiones «neoplasias atípicas intradérmicas del músculo liso». Sin embargo, este término no ha sido ampliamente aceptado. De hecho, el dermatofibrosarcoma protuberans presenta una tendencia mucho menor a producir metástasis cutáneas y no por ello deja de ser un sarcoma. El LMS hipodérmico o subcutáneo se caracteriza por presentar una mayor tasa de recidiva local (37%) y metástasis a distancia (43%). Por último, las metástasis cutáneas de LMS son un indicador de progresión del tumor primario, generalmente de origen visceral, con una esperanza de vida de aproximadamente 16 meses tras la detección de la metástasis⁷.

Es importante resaltar que antes de realizar el diagnóstico definitivo de un LMS primario de la piel hay que descartar la posibilidad de un LMS metastásico en la piel a partir de un LMS de tejidos profundos o viscerales, sobre todo, si se trata de un LMS subcutáneo.

Características clínicas

El LMS se ha descrito en cualquier rango de edad, pero la mayoría de los casos se desarrollan en pacientes de edad



Figura 1 Leiomiosarcoma cutáneo dérmico localizado en el pubis.

avanzada adulta, con un pico de incidencia entre los 50-70 años. Aparece más frecuentemente en hombres con una relación 3:1 y parece presentarse más en la raza caucásica³. La mayoría de los LMS de la piel se originan de novo y no de una lesión previa tipo piloleiomioma. Recientemente se ha identificado una alteración del gen de la fumarato hidratasa en algunos LMS de pacientes con leiomiomatosis hereditaria y cáncer renal familiar⁸. Han sido descritos LMS en zonas tratadas previamente con radioterapia y algunos pacientes refieren un antecedente de traumatismo o cicatriz, sin embargo, en la mayoría de los pacientes no hay un factor previo desencadenante conocido.

El 50% de los LMS cutáneos se localizan preferentemente en la superficie extensora de las extremidades inferiores, y menos frecuentemente en cuero cabelludo y cara⁹, aunque también se han descrito casos en tronco, labio, región genital (escroto, vulva, pene) y glútea.

La presentación clínica del LMS es inespecífica. Lo más frecuente es un único nódulo firme, de superficie lisa y rosada o bien una tumoración más exofítica de coloración rojiza o marrón (fig. 1). Las lesiones subcutáneas clínicamente parecen mejor delimitadas que las dérmicas y recuerdan a un lipoma pero con una consistencia más sólida. Se han descrito LMS tipo placa con múltiples nódulos agrupados y muy indurados. La lesión dérmica suele ser de crecimiento lento con un tamaño al momento del diagnóstico entre 1 y 3,5 cm (0,5 a 19 cm), y generalmente son más grandes los LMS subcutáneos. Es muy frecuente que la lesión duela a la palpación (63%) y más raro de manera espontánea (25%)⁹. Otros síntomas asociados son prurito, ardor y parestesias^{3,9}.

Características histopatológicas

Es imprescindible para el diagnóstico realizar una biopsia que incluya tejido celular subcutáneo.

En el estudio histológico, el LMS dérmico suele ser una lesión mal delimitada que ocupa todo el espesor de la dermis e infiltra en ocasiones al tejido celular subcutáneo (fig. 2a y b.). El LMS subcutáneo es una lesión mejor delimitada, circunscrita, comprime el tejido adyacente y se localiza enteramente en la hipodermis respetando la dermis. En ambos casos, a pequeño aumento, la lesión parece constituida por fascículos entrelazados de fibras musculares lisas. Las células son fusiformes, con núcleos de forma elongada y extremos romos, nucleolo poco llamativo y citoplasma eosinófilo fibrilar (fig. 2c y d). Algunas células presentan un halo claro perinuclear característico de la célula muscular^{4,10,11}.

Desde el punto de vista histopatológico, se han descrito dos patrones de crecimiento, nodular y difuso¹². El patrón nodular se caracteriza por una mayor celularidad, atipia y un mayor número de mitosis, y el patrón difuso, por una menor celularidad, menor pleomorfismo y un menor número de mitosis¹³.

Las lesiones dérmicas con patrón de crecimiento difuso presentan poca atipia celular por lo que puede ser difícil diferenciarlas del leiomioma. Si bien un patrón más infiltrativo y una mayor celularidad favorecen el diagnóstico de malignidad, el hallazgo de alguna figura mitótica es clave para su confirmación.

Se ha descrito una serie de variantes histopatológicas de LMS como el LMS de células epitelioides¹⁴, el LMS de células gigantes multinucleadas¹⁵, el LMS de células granulares¹⁶, y el LMS esclerótico¹⁷; asimismo existen casos que presentan gran desmoplasia, lo que puede dificultar el diagnóstico. En lesiones subcutáneas se han descrito las variantes mixoides y pleomórficas⁴.

Ante la sospecha histológica de un LMS es necesario realizar un estudio inmunohistoquímico que nos ayude a descartar otros tumores fusocelulares con características histológicas similares. Los LMS bien diferenciados presentan positividad a la vimentina, la desmina, el h-caldesmon, la actina muscular específica, la actina alfa de músculo liso y miosina del músculo liso⁴. En lesiones más indiferenciadas y en LMS subcutáneos la desmina es frecuentemente negativa^{18,19}. En el LMS son necesarios al menos dos marcadores inmunohistoquímicos de estirpe muscular para poder confirmar el diagnóstico. En algunas ocasiones la proteína S-100 es positiva, al igual que las citoqueratinas. Otras tinciones inmunohistoquímicas realizadas para descartar otras lesiones fusocelulares (carcinoma fusocelular, melanoma desmoplásico, dermatofibrosarcoma protuberans, tumor maligno de la vaina nerviosa periférica y tumores vasculares) son: EMA, CD34, CD117, CEA, HMB45, Mart-1, Melan A y CK7, y todas ellas son negativas en el LMS.

Estadificación

Actualmente no existe un TNM específico para los LMS, de modo que se emplea el TNM de los sarcomas de partes blandas de la clasificación de la AJCC.

El pronóstico del LMS depende de si se trata de una lesión cutánea o subcutánea. El LMS dérmico tiene tendencia a la recidiva local (24%) pero poca probabilidad de metástasis (4%). El LMS subcutáneo tiene más tendencia a la recidiva local (37%) y a las metástasis (43%). Por este motivo, es lógico que la estadificación y el seguimiento sean diferentes.

LMS dérmico

Es recomendable realizar una resonancia magnética de la zona previa a la cirugía, sobre todo en las lesiones de gran tamaño, infiltradas a la palpación o en localizaciones difíciles de acceder (cabeza). Aunque no existen estudios,

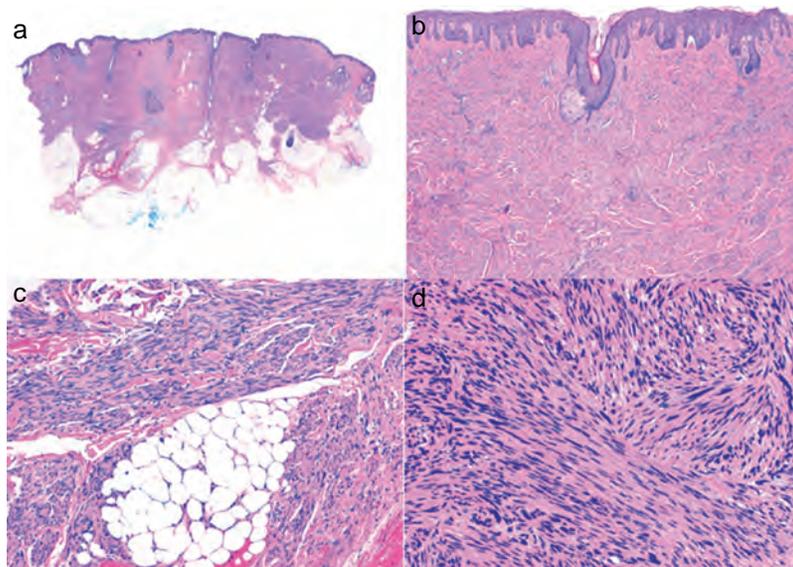


Figura 2 Histología típica de un leiomiosarcoma. a) Visión panorámica de una tumoración dérmica mal delimitada que infiltra al tejido celular subcutáneo. b) A mayor detalle la formación en dermis de fascículos de células fusiformes entrelazadas y distribuidos irregularmente por la dermis y que recuerdan a fibras musculares. c) La tumoración infiltra el tejido celular subcutáneo. d) Fascículos de células fusiformes pleomórficas que se entrecruzan en ángulo recto y la presencia de figuras mitóticas.

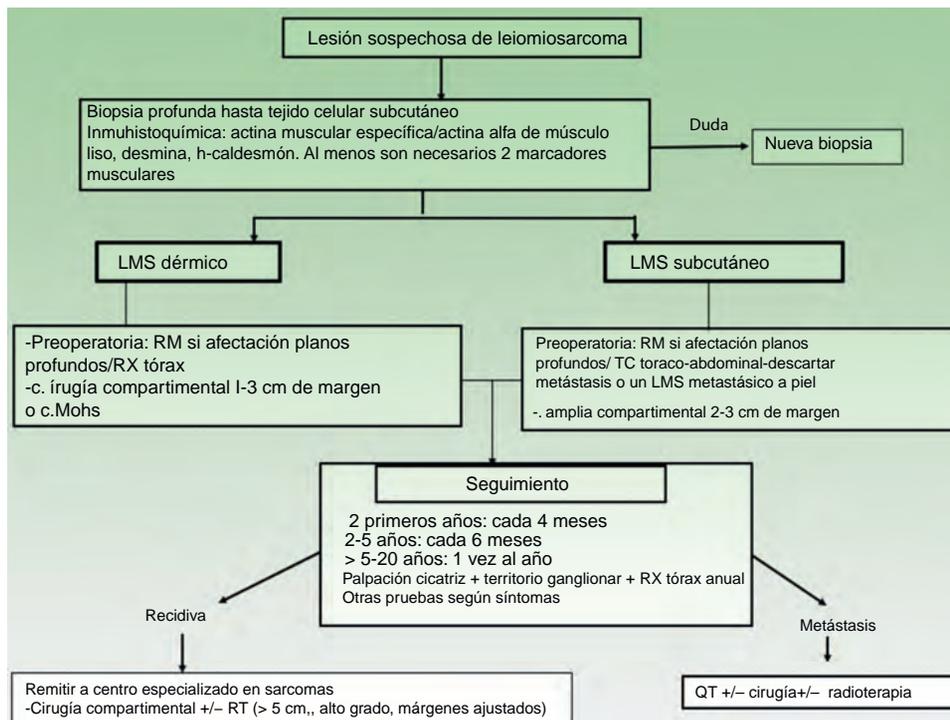


Figura 3 Algoritmo de manejo del leiomioma cutáneo.

es muy posible que la ecografía sea una ayuda al dermatólogo y pueda sustituir a la resonancia magnética (fig. 3). Además, se debería incluir una radiografía de tórax previa a la cirugía.

LMS subcutáneo

Es recomendable siempre realizar una resonancia magnética de la zona previa a la cirugía y una TC toracoabdominal para descartar la posibilidad de un LMS metastásico en la piel a partir de un LMS de tejidos profundos²⁰ (fig. 3).

Tratamiento y pronóstico

Dada la escasa incidencia del LMS en piel es recomendable que el tratamiento se realice en un centro especializado en sarcomas.

La extirpación quirúrgica completa es el tratamiento de elección para el LMS. Los mejores resultados se obtienen mediante cirugía local amplia o mediante control de márgenes con cirugía micrográfica de Mohs (CMM).

El principal dilema en la cirugía de los LMS son la amplitud de los márgenes quirúrgicos pues no están bien establecidos en la literatura. Antiguamente las recomendaciones eran cirugías muy amplias con márgenes de 3-5 cm, sin embargo, hoy en día se han obtenido resultados similares con cirugías más conservadoras con márgenes de 1-3 cm^{3,21-24} (fig. 3). El margen profundo debe alcanzar hasta la fascia, y en casos más infiltrantes deberá incluirse el músculo.

La experiencia del tratamiento de LMS cutáneo con la CMM es escasa. Se han publicado unos 50 casos tratados con CMM, siendo el porcentaje de recidivas de entre 0 y 13%^{3,22,23,25}. Este porcentaje es mucho menor que el observado en los LMS tratados con cirugía convencional, que varía entre 9 y 40% de recidivas^{3,21-23}, por lo que la CMM parece

ser una buena opción quirúrgica en los LMS superficiales dérmicos.

El papel de la radioterapia en el LMS cutáneo todavía es discutido. La radioterapia adyuvante puede tener especial relevancia cuando los márgenes quirúrgicos están afectados o son muy ajustados tras la extirpación y no es posible una nueva resección, en particular en las lesiones profundas y las de grado alto. Los factores asociados a un peor pronóstico son: tumoración subcutánea, tamaño de la tumoración mayor de 5 cm, localización acral, aneuploidia celular y el hallazgo de invasión vascular¹³. La radioterapia también se puede utilizar en el control local paliativo en casos con metástasis.

En el tratamiento de enfermedad metastásica, la quimioterapia es fundamental. Los agentes más utilizados incluyen la doxorubicina e ifosfamida, gemcitabina y taxotere, dacarbacina y trabectedina. Estos tratamientos no son curativos, pero pueden retrasar la progresión de la enfermedad²⁶.

Seguimiento

No existen guías estandarizadas en el seguimiento de LMS, pero se recomienda realizar un examen clínico cada 4 meses durante los dos primeros años para la detección precoz de posibles recidivas locales. Se aconseja a partir de entonces controles cada 6 meses hasta el quinto año después de la cirugía y posteriormente, una vez al año hasta los 20 años, ya que se han descrito recidivas muy tardías^{3,11}. Tampoco existe una guía estandarizada de las exploraciones radiológicas a realizar en el seguimiento postoperatorio de los pacientes con sarcomas cutáneos (fig. 3). Sin embargo, la práctica de una radiografía simple de tórax anual los cinco primeros años

tras la cirugía y la evaluación clínica del lecho quirúrgico y de los ganglios linfáticos locoregionales parece una estrategia correcta²⁶. En algunas ocasiones, la RM puede ser de ayuda, sobre todo en lesiones recurrentes o hipodérmicas o aquellos casos que la cirugía haya sido compleja.

La tasa de metástasis en los LMS dérmicos es del 4% (3-14%) y en los LMS subcutáneos del 43% (21-62%)³. Las metástasis se producen fundamentalmente por vía hematológica al pulmón, la piel y menos frecuentemente, a los ganglios linfáticos regionales. La prueba de estadificación idónea para pacientes con sospecha o control de enfermedad diseminada es la TC helicoidal toracoabdominal²⁶.

Sarcoma pleomórfico dérmico

Introducción

El sarcoma pleomórfico indiferenciado, antiguamente denominado histiocitoma fibroso maligno es un tumor maligno de partes blandas (sarcoma), característicamente muy pleomórfico, en el que no se encuentra una línea de diferenciación mediante técnicas inmunohistoquímicas²⁷⁻³².

Al sarcoma pleomórfico indiferenciado que se inicia en la piel se le denomina sarcoma pleomórfico dérmico (SPD), un tumor con unas características histológicas comunes al fibroxantoma atípico (FXA) pero con un peor pronóstico^{33,34}. Debido a la confusión que históricamente se ha creado en la nomenclatura de estos tumores y a la actualización llevada a cabo por la Organización Mundial de la Salud³¹ en 2013, existen pocas series amplias de SPD de las que se puedan extraer experiencia y conclusiones para el adecuado manejo de este tumor.

Definición

El SPD es un tumor cutáneo de histogénesis incierta, que muestra unas características clínicas poco específicas y comparte características histológicas e inmunohistoquímicas con el FXA, pero con un comportamiento más agresivo que este²⁹.

Presentación clínica

El SPD aparece habitualmente en pacientes ancianos y se localiza característicamente en zonas de piel fotoexpuesta, predominantemente en la cabeza (fig. 4) y sobre todo en el cuero cabelludo. En este sentido, tal y como señalan Tardío et al., se debe descartar otros tumores y dudar del diagnóstico de SPD si no aparece en piel dañada por el sol de pacientes mayores³³. El SPD se manifiesta como un tumor exofítico, asimétrico, comúnmente ulcerado y sangrante, de crecimiento rápido y de un tamaño medio de 2,2 a 2,5 cm^{33,34}, aunque hay casos de pocos mm y otros de varios cm. Clínicamente sería indistinguible del FXA, pero con una extensión subclínica mayor, de modo que habitualmente no se sospecha clínicamente y suele diagnosticarse de carcinoma epidermoide.



Figura 4 Sarcoma pleomórfico dérmico localizado en cuero cabelludo en un paciente anciano. Tumoración mal delimitada en forma de placa infiltrada.

Características histopatológicas y diagnóstico

Al tratarse de un tumor cuyo origen permanece desconocido y no se conoce la célula de la que deriva, el diagnóstico es de exclusión.

El SPD está localizado en la dermis, sin conexión con la epidermis y sin presencia de zona Grenz (zona de colágeno normal en la dermis que separa la epidermis del tumor)^{33,34}. Está formado por dos poblaciones de células en diferente proporción, unas fusiformes atípicas y otras epitelioideas pleomórficas. Es frecuente encontrar imágenes de mitosis y células gigantes multinucleadas. Las células se disponen habitualmente formando un patrón fascicular, con menos frecuencia estoriforme, aunque pueden disponerse sin un patrón específico (fig. 5). También es frecuente observar cierto grado de infiltrado inflamatorio y de hemorragia con depósitos de hemosiderina. Estos hallazgos histológicos descritos para el SPD coinciden con los del FXA por lo que habitualmente son tumores indistinguibles²⁹. Los criterios histológicos que definen al SPD y lo diferencian de FXA son: la infiltración del tejido celular subcutáneo (TCS), la infiltración perineural o perivascular y la presencia de focos de necrosis. Cualquiera de estos hallazgos en el seno de un tumor cutáneo con características histológicas de FXA son suficientes para diagnosticar un SPD y descartar el FXA^{29,31,33-35}.

En las dos series de referencia de SPD, los tumores afectaron al TCS en un 15-16% y a la fascia o músculo subyacente en un 61-75% lo que traduce ciertamente la agresividad del SPD^{33,34}. Probablemente muchos de los casos de FXA metastásicos descritos en la literatura corresponden realmente a SPD³⁶. La infiltración perineural se encontró en el 28% de los tumores en la serie de Miller³⁴ y en ningún caso en la serie de Tardío³³. La infiltración vascular se encontró en un 17-26% de los casos y la necrosis en un 17-53% de los SPD^{33,34}. Desde el punto de vista de la inmunohistoquímica el SPD no tiene un marcador característico, aunque es positivo para la vimentina, el CD10, el CD99 y la actina, todos ellos son inespecíficos y tienen un valor orientativo³⁷. Sin embargo, es muy importante y más útil para el diagnóstico, pedir otros marcadores que resultan negativos en el SPD y positivos en otros tumores con los que hay que hacer el diagnóstico diferencial. Hay que solicitar un panel de citoqueratinas (CK) para descartar un carcinoma espinocelular

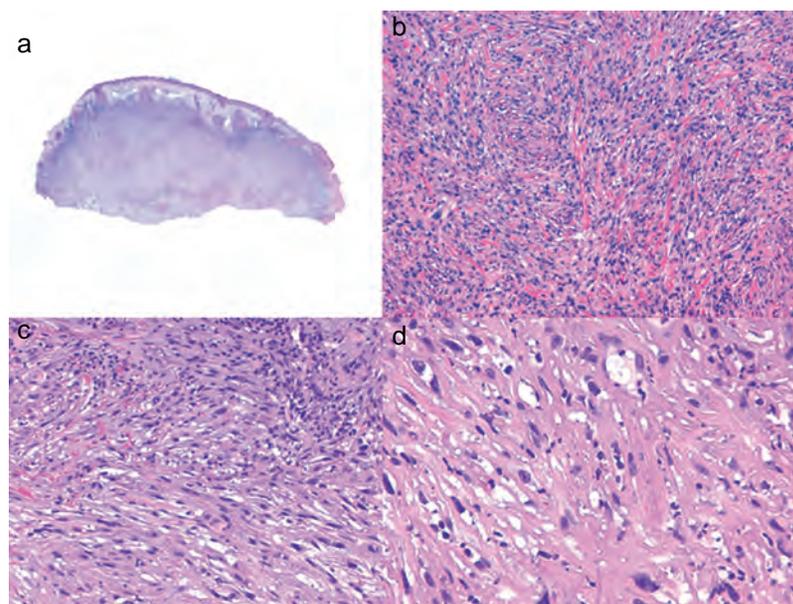


Figura 5 Histología de un sarcoma pleomórfico. a) Panorámica de una lesión tumoral que infiltra la dermis e hipodermis. b) Tumor constituido por células fusiformes siguiendo un patrón estoriforme. c) Las células se encuentran inmersas en un estroma mixoide. d) Detalle de algunas células más pleomórficas con citoplasma amplio.

pobremente diferenciado que incluya las CK de alto peso molecular, puesto que algún caso de carcinoma espinocelular sarcomatoide o de células fusiformes, las CK de bajo peso molecular, podrían ser negativas. También es necesario solicitar marcadores melanocíticos como la proteína S100, el HMB-45 y melan-A para descartar melanoma de células fusiformes o el desmoplásico²⁹, sin embargo, hay que tener en cuenta que se pueden encontrar focos positivos de S100 en el seno de un SPD debido a la presencia de células dendríticas y además también es posible encontrar expresión focal de melan-A correspondiente a las células gigantes multinucleadas. Para el diagnóstico diferencial entre el SPD y el angiosarcoma hay que tener en cuenta que el CD31 puede ser positivo en algunos casos de SPD^{33,34}. Por lo tanto, habría que completar el panel de marcadores vasculares con el CD31, ERG, CD34, que resulta negativo en el SPD y positivo en el angiosarcoma. Además, este último marcador también resultaría necesario en el hipotético caso de establecerse un diagnóstico diferencial entre el SPD y el dermatofibrosarcoma protuberans³⁴.

Manejo

Teniendo en cuenta que el SPD es un tumor de reciente definición no existen guías de consenso para su manejo.

El tratamiento del SPD es quirúrgico y habitualmente es curativo. El factor que más se correlaciona con la posibilidad de recidiva es la presencia de márgenes quirúrgicos positivos o ajustados^{33,34} por lo tanto la recomendación general sería realizar una cirugía amplia con al menos 1 cm de margen³⁸. Teniendo en cuenta que por definición el SPD invade el TCS y que puede llegar a infiltrar la fascia o el músculo hasta en el 75% de los casos, es muy importante realizar una cirugía lo suficientemente meticulosa para asegurar un margen profundo negativo. En los casos recidivados o en aquellos

de localización comprometida o con sospecha de extensión subclínica impredecible sería recomendable realizar CMM diferida para un análisis más riguroso de los márgenes. sin embargo, actualmente no existen trabajos que lo avalen.

Habitualmente no es preciso solicitar pruebas de imagen preoperatorias. En los casos en los que se sospeche infiltración profunda se solicitará una TC para descartar afectación ósea o una resonancia magnética para estudiar la afectación profunda de partes blandas.

En la mayoría de los casos de SPD no está indicado solicitar estudio de extensión. Las pruebas de imagen se deberán solicitar, basándose en la anamnesis, en aquellos casos que por su tamaño, tiempo de evolución o presentación clínica en forma de múltiples recidivas lo precisen. En este sentido, tal y como se observa en la serie de Tardío y cols.³³ los tumores que recidivaron en su serie fueron precisamente aquellos de mayor tamaño, por lo tanto, el tamaño debe ser uno de los factores más relacionados en las metástasis.

El papel de la radioterapia en el tratamiento del SPD, al igual que en otros sarcomas, se reserva para casos inoperables o para aquellos en los que se decida un tratamiento paliativo.

En los casos metastásicos se emplearía la quimioterapia clásica con adriamicina o ifosfamida³⁴.

Pronóstico

Según las dos series publicadas hasta la fecha el SPD recidiva en un 20-28% de los casos y metastatiza en el 10-20% de los casos, sobre todo a piel, pulmón y ganglios linfáticos^{33,34}.

Seguimiento

Se recomienda un seguimiento mediante exploración clínica de la piel y de los territorios ganglionares cada 3 meses el

primer año y posteriormente cada 6 meses hasta completar 5 años de seguimiento. Posteriormente, según el caso, se podría revisar al paciente una vez al año hasta 10 años tras la intervención.

Estaría indicada una analítica y una radiografía de tórax en aquellos casos que por su tamaño, tiempo de evolución o infiltración en profundidad tuvieran un mayor riesgo de hacer metástasis a distancia en los seguimientos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

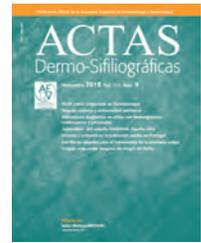
- Rouhani P, Fletcher CD, Devesa SS, Toro JR. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S.: an analysis of 12,114 cases. *Cancer*. 2008;113³:616–27.
- Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CD, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer*. 2006;119:2922–30.
- Winchester DS, Hocker TL, Brewer JD, Baum CL, Hochwalt PC, Arpey CJ, et al. Leiomyosarcoma of the skin: clinical, histopathologic, and prognostic factors that influence outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:919–25.
- Requena L. Leiomiomas cutáneos. En: *Tumores cutáneos de partes blandas*. 1.ª ed. Madrid: Editorial Aula médica; 2012. p. 305–11.
- Aneiros-Fernandez J, Antonio Retamero J, Husein-Elahmed H, Ovalle F, Aneiros-Cachaza J. Primary cutaneous and subcutaneous leiomyosarcomas: evolution and prognostic factors. *Eur J Dermatol*. 2016;26:9–12.
- Kraft S, Fletcher CD. Atypical intradermal smooth muscle neoplasms: clinicopathologic analysis of 84 cases and a reappraisal of cutaneous «leiomyosarcoma». *Am J Surg Pathol*. 2011;35:599–607.
- Winchester DS, Hocker TL, Roenigk RK. Skin metastases of leiomyosarcoma (LMS): a retrospective review of 21 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:910–2.
- Weiler L, Poulalhon N, Slama A, Guillaud-Bataille M, Thomas L. Isolated cutaneous leiomyosarcoma revealing a novel germline mutation of the fumarate hydratase gene. *Br J Dermatol*. 2016;175:1104–6.
- Fields JP, Helwig EB. Leiomyosarcoma of the skin and subcutaneous tissue. *Cancer*. 1981;47:156–69.
- Bellezza G, Sidoni A, Cavaliere A, Scheibel M, Bucciarelli E. Primary cutaneous leiomyosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 7 cases. *Int J Surg Pathol*. 2004;12:39–44.
- Massi D, Franchi A, Alos L, Cook M, Di Palma S, Enguita AB, et al. Primary cutaneous leiomyosarcoma: clinicopathological analysis of 36 cases. *Histopathology*. 2010;56:251–62.
- Kaddu S, Beham A, Cerroni L, Humer-Fuchs U, Salmhofer W, Kerl H, et al. Cutaneous leiomyosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:979–87.
- Jensen ML, Jensen OM, Michalski W, Nielsen OS, Keller J. Intradermal and subcutaneous leiomyosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 41 cases. *J Cutan Pathol*. 1996;23:458–63.
- Suster S. Epithelioid leiomyosarcoma of the skin and subcutaneous tissue. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of five cases. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:232–40.
- Mentzel T, Calonje E, Fletcher CD. Leiomyosarcoma with prominent osteoclast-like giant cells. Analysis of eight cases closely mimicking the so-called giant cell variant of malignant fibrous histiocytoma. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:258–65.
- Suster S, Rosen LB, Sanchez JL. Granular cell leiomyosarcoma of the skin. *Am J Dermatopathol*. 1988;10:234–9.
- Karroum JE, Zappi EG, Cockerell CJ. Sclerotic primary cutaneous leiomyosarcoma. *Am J Dermatopathol*. 1995;17:292–6.
- Oliver GF, Reiman HM, Gonchoroff NJ, Muller SA, Umberto IJ. Cutaneous and subcutaneous leiomyosarcoma: a clinicopathological review of 14 cases with reference to antidesmin staining and nuclear DNA patterns studied by flow cytometry. *Br J Dermatol*. 1991;124:252–7.
- Watanabe K, Kusakabe T, Hoshi N, Saito A, Suzuki T. h-Caldesmon in leiomyosarcoma and tumors with smooth muscle cell-like differentiation: its specific expression in the smooth muscle cell tumor. *Hum Pathol*. 1999;30:392–6.
- Rodríguez-Lomba E, Molina-Lopez I, Parra-Blanco V, Suarez-Fernandez R, Pulido-Perez A. Clinical and histopathologic findings of cutaneous leiomyosarcoma: Correlation with prognosis in 12 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2017.
- Fauth CT, Bruecks AK, Temple W, Arlette JP, DiFrancesco LM. Superficial leiomyosarcoma: a clinicopathologic review and update. *J Cutan Pathol*. 2010;37:269–76.
- Starling J 3rd, Coldiron BM. Mohs micrographic surgery for the treatment of cutaneous leiomyosarcoma. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:1119–22.
- Humphreys TR, Finkelstein DH, Lee JB. Superficial leiomyosarcoma treated with Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*. 2004;30:108–12.
- Bernstein SC, Roenigk RK. Leiomyosarcoma of the skin. Treatment of 34 cases. *Dermatol Surg*. 1996;22:631–5.
- Deneve JL, Messina JL, Bui MM, Marzban SS, Letson GD, Cheong D, et al. Cutaneous leiomyosarcoma: treatment and outcomes with a standardized margin of resection. *Cancer Control*. 2013;20:307–12.
- García del Muro X, de Alava E, Artigas V, Bague S, Brana A, Cubedo R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77:133–46.
- Fletcher CD. Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: fact or fiction? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 1992;16:213–28.
- Fletcher CD, Gustafson P, Rydholm A, Willen H, Akerman M. Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: prognostic relevance of subclassification. *J Clin Oncol*. 2001;19:3045–50.
- Goldblum J, Folpe L, Weiss S. Undifferentiated pleomorphic sarcoma. En: *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. 6.ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 422–42.
- McCalmont TH. AFX: what we now know. *J Cutan Pathol*. 2011;38:853–6.
- Calonje JE, Brenn T, Komminoth P. Atypical fibroxanthoma. En: Fletcher CD, JA B, Hogendoorn PCW MF, editores. *WHO classification of tumors of soft tissue and bone*. 202. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.
- Doyle LA. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer*. 2014;120:1763–74.
- Tardio JC, Pinedo F, Aramburu JA, Suarez-Massa D, Pampin A, Requena L, et al. Pleomorphic dermal sarcoma: a more aggressive neoplasm than previously estimated. *J Cutan Pathol*. 2016;43:101–12.
- Miller K, Goodlad JR, Brenn T. Pleomorphic dermal sarcoma: adverse histologic features predict aggressive behavior and

- allow distinction from atypical fibroxanthoma. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:1317–26.
35. McCalmont TH. Correction and clarification regarding AFX and pleomorphic dermal sarcoma. *J Cutan Pathol.* 2012;39:8.
36. Nergard J, Glener J, Reimer D, Greenwald JS. Atypical fibroxanthoma of the scalp with recurrent and multiple regional cutaneous metastases. *JAAD Case Rep.* 2016;2:491–3.
37. Hanlon A, Stasko T, Christiansen D, Cyrus N, Galan A. LN2 CD10, and ezrin do not distinguish between atypical fibroxanthoma and undifferentiated pleomorphic sarcoma or predict clinical outcome. *Dermatol Surg.* 2017;43:431–6.
38. Soleymani T, Tyler Hollmig S. Conception and management of a poorly understood spectrum of dermatologic neoplasms: Atypical fibroxanthoma pleomorphic dermal sarcoma, and undifferentiated pleomorphic sarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18:50.



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Linfomas cutáneos. Parte I: micosis fungoide, síndrome de Sézary y proliferaciones linfoides cutáneas CD30 positivas



R.M. Pujol y F. Gallardo*

Servicio de Dermatología, Hospital del Mar, Barcelona, España

Recibido el 27 de abril de 2020; aceptado el 22 de agosto de 2020

Disponible en Internet el 5 de septiembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Linfomas cutáneos T;
Micosis fungoide;
Síndrome de Sézary;
Procesos
linfoproliferativos
cutáneos de células T
CD30 positivas

KEYWORDS

Cutaneous T-cell
lymphoma;
Mycosis fungoides;
Sézary syndrome;
CD30⁺ cutaneous
lymphoproliferative
disorders

Resumen Los linfomas cutáneos primarios son un grupo heterogéneo de procesos linfoproliferativos malignos que se manifiestan inicialmente en la piel sin evidencia de afectación extracutánea en el momento del diagnóstico y que presentan una baja incidencia (7-10 casos \times 10⁶ personas/año). Se dividen en linfomas cutáneos derivados de linfocitos T (70-85%) y de células B (15-30%). El reconocimiento de la idiosincrasia de los linfomas cutáneos primarios por parte de hematólogos y oncólogos es cada vez mayor, como queda reflejado en la última actualización de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, si bien todavía quedan matices o peculiaridades a considerar en su manejo que obligan a los dermatólogos a seguir trabajando para una plena integración de las diferentes situaciones clínicas que nos plantean en futuras revisiones de la clasificación de las neoplasias linfoides. El diagnóstico de un linfoma cutáneo primario se establece en base a los hallazgos clínicos, histopatológicos, inmunofenotípicos y genotípicos (demostración de monoclonalidad linfoide T o B) de las lesiones cutáneas y en el resultado de las distintas exploraciones complementarias destinadas a descartar una afectación extracutánea.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cutaneous Lymphomas — Part I: Mycosis Fungoides, Sézary Syndrome, and CD30⁺ Cutaneous Lymphoproliferative Disorders

Abstract CD30⁺ primary cutaneous lymphomas comprise a large group of malignant lymphoproliferative disorders that present in the skin without extracutaneous involvement at the time of diagnosis. The incidence of these lymphomas is low, at 7 to 10 cases per 100 000 population. Two types, derived from T cells (70%–85%) or B cells (15%–30%), have been identified. Hematologists and oncologists have increasingly recognized the idiosyncrasy of primary

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgallardo@parcdesalutmar.cat (F. Gallardo).

cutaneous lymphomas, as reflected in the updated classification of the World Health Organization. However, there remain nuances or small differences to consider when managing these conditions, obliging dermatologists to continue to strive to fully reconcile the various clinical pictures in future reviews of the classification of lymphoid neoplasms. A diagnosis of a primary cutaneous lymphoma is based on clinical, histopathologic, immunophenotypic, and genotypic criteria, particularly evidence of T- or B-cell lymphoid monoclonality in lesions. Also relevant are complementary tests to rule out extracutaneous involvement.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Linfomas cutáneos: concepto y clasificación

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) son un grupo heterogéneo de procesos linfoproliferativos malignos que se manifiestan inicialmente en la piel sin evidencia de afectación extracutánea en el momento del diagnóstico. Presentan una baja incidencia (7-10 casos $\times 10^6$ /año)^{1,2} y se dividen en LCP derivados de linfocitos T (LCCT) (70-85%) y de células B (LCCB) (15-30%)³⁻⁵.

El reconocimiento de la idiosincrasia de los LCP por parte de hematólogos y oncólogos es cada vez mayor, como queda reflejado en la última actualización de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (tabla 1)⁶. Sin embargo, quedan todavía matices o peculiaridades a considerar en el manejo de los LCP que obligan a los dermatólogos

a seguir trabajando para conseguir una plena integración de las diferentes situaciones clínicas en las futuras revisiones de la clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides (clasificación consensuada OMS/EORTC de los linfomas cutáneos 2018)¹. Los cambios más relevantes de la clasificación OMS 2016 incluyen: a) El LCCT CD4+ pleomórfico de células de pequeño/mediano, la clasificación actual lo define como «proceso linfoproliferativo cutáneo primario de células pleomórficas de pequeño/mediano», perdiendo su condición de «linfoma» verdadero; b) Se definen algunas nuevas entidades provisionales como el LCCT de células CD8+ acral o la úlcera mucocutánea por virus de Epstein-Barr (VEB), mientras que otras entidades como el LCCT CD8+ epidermotropo agresivo mantienen su carácter provisional. Respecto a los LCCB, la última actualización de la clasificación OMS defiende la idiosincrasia del LCCB de células del centro-folicular y del LCCB difuso de células grandes «tipo piernas» como entidades diferenciadas, pero no consideran el LCCB cutáneo primario de la zona marginal como una entidad individualizada y lo incluyen dentro de los linfomas extranodales MALT (tabla 1).

El diagnóstico de LCP suele establecerse en base a los hallazgos clínicos, histopatológicos, inmunofenotípicos y genotípicos (demostración de monoclonalidad linfoide T o B) de las lesiones cutáneas y en el resultado de las distintas exploraciones complementarias destinadas a descartar una afectación extracutánea^{5,7,8}. Las exploraciones complementarias para la evaluación inicial de los LCP se resumen en las tablas 2 y 3 y la estadificación en las tablas 4 y 5.

Linfomas cutáneos primarios de células T

Dentro del grupo de los LCCT se incluyen la micosis fungoide (MF), el subtipo más frecuente representando aproximadamente la mitad de los mismos, el síndrome de Sézary (SS) y los LCCT distintos al grupo MF/SS, grupo heterogéneo de entidades caracterizadas por una proliferación maligna de células T^{3,4}.

Micosis fungoide

La MF es el subtipo más frecuente de LCP con una incidencia anual de 0,3-0,5 casos nuevos por 100.000 habitantes cada año. Afecta a pacientes adultos con una predilección (2:1) por el sexo masculino. La MF es una proliferación

Tabla 1 Clasificación OMS 2016: subtipos de linfomas cutáneos primarios reconocidos

Linfomas de células T y NK

Micosis fungoide/S. Sézary

Síndromes linfoproliferativos CD30+

Papulosis linfomatoide

Linfoma anaplásico CD30+

Linfoma T subcutáneo «paniculitis-like»

Linfoma cutáneo de células T γ/δ

Linfoma NK/T extranodal «tipo nasal»

Proceso linfoproliferativo similar a hidroa

vacciniforme linfoma T periférico no especificado, otros

Entidades provisionales

Linfoma cutáneo primario de células T CD8+

citotóxico epidermotropo agresivo

Linfoma cutáneo de células T CD8+ indolente acral

Procesos linfoproliferativos de células T CD4

pleomórficas pequeñas/medianas (provisional)

Linfomas de células B

Linfoma primario cutáneo centrofolicular

Linfomas de células B de la zona marginal

extranodales (incluye los de presentación cutánea)

Linfoma difuso de célula grande «tipo piernas»

Linfoma difuso de célula grande «otros»

Linfoma de célula grande intravascular

Entidades provisionales

Úlcera mucocutánea VEB+

Fuente: Willemze et al.¹

Tabla 2 Exploraciones complementarias en el diagnóstico y evaluación de la micosis fungoide/síndrome de Sézary

Estadios IA-IB-IIA
Hemograma, morfología sangre periférica
Bioquímica estándar (LDH)
Serología (HIV, HTLV-I)
Inmunofenotipo linfocitos T sangre periférica (ratio CD4/CD8) y estudio clonalidad TCR
Pruebas epicutáneas de contacto
Radiografía de tórax
Ecografía ganglionar
Biopsia ganglionar ^a
Estadios IIB-III-IV
TAC ± PET
Inmunofenotipo linfocitos T sangre periférica (ratio CD4/CD8) y estudio clonalidad TCR
Biopsia ganglionar ^a
Considerar biopsia de médula ósea

^a Biopsia de adenopatías en los siguientes escenarios clínicos: tamaño mayor de 1,5 cm; consistencia dura o irregularidades morfológicas en ecografía; agrupados o adheridos; elevada actividad funcional por PET. Fuente: Olsen et al.⁷.

Tabla 3 Exploraciones complementarias para el diagnóstico y evaluación de los linfomas cutáneos de células T distintos de micosis fungoide/síndrome de Sézary

Historia clínica completa/revisión por sistemas y exploración física
Estudios de laboratorio
Hemograma completo, bioquímica estándar, LDH sérica
Citometría de flujo de células mononucleares en sangre periférica y estudio clonalidad T
Estudios de imagen^a
TAC toraco-abdominal-pélvico con contraste o PET; incluyendo TAC o ecografía cervical si clínicamente indicada
Aspirado/biopsia de médula ósea^b
Requerido en linfomas cutáneos de comportamiento intermedio a agresivo
Podría considerarse en linfomas cutáneos con comportamiento clínico indolente, pero no requerido a no ser que estuviera indicado a partir de otras valoraciones de estadificación
Estudios adicionales según indicación clínica

^a Ganglios linfáticos > 1,0 cm en su eje corto y/o PET con un aumento significativo de actividad deberían ser biopsiados (preferentemente biopsia escisional).

^b En el momento de esta propuesta, no existe un estándar unificado para el estudio de médula ósea como parte de la valoración de estadificación en los linfomas cutáneos de evolución clínica indolente. Los clínicos deberían seguir las guías prácticas de tratamiento convencionales de cada país. Fuente: Kim et al.⁸.

monoclonal de linfocitos T cooperadores maduros de memoria CD4+/CD45RO².

Manifestaciones clínicas

En sus estadios iniciales, la MF permanece localizada en la piel durante años en forma de máculas

eritemato-descamativas o placas infiltradas persistentes, habitualmente localizadas en áreas no expuestas. En estas fases iniciales (estadios IA, IB, IIA) la enfermedad no ocasiona un impacto en la supervivencia. En un porcentaje limitado de pacientes (20%) la enfermedad progresa a estadios más avanzados desarrollando nódulos o tumores, solitarios o múltiples, con tendencia a la ulceración (estadio IIB), que suelen coexistir simultáneamente con máculas o placas y/o afectación ganglionar y visceral específica (estadio IV) (fig. 1A-C). Se consideran datos con valor pronóstico clínico negativo en la MF una edad superior a 60 años, unos niveles elevados de LDH, la presencia de afectación visceral, o de transformación histológica a un linfoma de células grandes⁹⁻¹¹.

Diagnóstico

El estudio histopatológico de las máculas iniciales muestra un infiltrado en la dermis superficial formado por linfocitos pequeños cerebriformes que con frecuencia se distribuyen siguiendo la capa basal epidérmica (epidermotropismo) sin cambios espongióticos. La progresión de las lesiones a placas da lugar a un infiltrado más denso en banda en la dermis papilar, y a un epidermotropismo más intenso (microabscesos de Pautrier intraepidérmicos). Las lesiones tumorales se caracterizan por densos infiltrados monomorfos de linfocitos atípicos, nodulares o difusos, afectando todo el grosor de la dermis. La presencia de células grandes (habitualmente CD30+) es frecuente y cuando estas representan más del 25% del infiltrado, se considera que existe transformación a célula grande (fig. 1D-H). El fenotipo habitual es CD2+, CD3+, β F1+, CD4+, CD8-, CD45RO con una pérdida de marcadores de linfocitos T maduros (CD7, CD2 o CD5). Un fenotipo citotóxico (CD8+, TIA1+ o $\gamma\delta$ +) en la MF no suele implicar diferencias clínicas, pronósticas o evolutivas. El estudio de clonalidad mediante técnicas de PCR detecta un reordenamiento monoclonal del receptor de la célula T (TCR) en la mayoría de los casos³.

Mecanismos patogénicos

Los pacientes con MF/SS presentan alteraciones genómicas complejas, heterogéneas, poco específicas, que afectan a genes implicados en la activación de la célula T, apoptosis, remodelación de la cromatina o de respuesta al daño del DNA, así como genes reguladores de ciclo celular (*TP53*, *PLCG1*, *CARD11*, *STAT5B*, *NFKB2*, *IL6*, *ITPR1*, *RASA2*, *TNFRSF10A*, *FASN*, *ZEB1*, *DNMT3A* o *KMT2C*). De forma concreta o específica parece clave la activación de vías de señalización como STAT, NOTCH1 o β -catenina (vía NF- κ B)¹²⁻²⁰.

Variantes de micosis fungoide

Micosis fungoide foliculotropa

La MF foliculotropa (MFF) es una variante clínico-patológica peculiar caracterizada por un tropismo preferente por el epitelio del folículo pilosebáceo. Puede asociarse con mucinosis folicular. Las lesiones suelen localizarse en la cara, cuello y tronco, y se manifiestan como pápulas foliculares agrupadas, quistes, comedones, áreas alopecicas y/o lesiones seudotumorales (fig. 2A y B). La supervivencia global a los 10 años es de aproximadamente el 82% frente al 91% de

Tabla 4 Estadificación TNM(B) de la micosis fungoide/síndrome de Sézary

Afectación cutánea (T)	
T1	Placas, pápulas o placas limitadas a < 10% de la superficie corporal (T1a = máculas; T1b = placas ± máculas)
T2	Lesiones en ≥ 10% de la superficie corporal (T2a = máculas; T2b = placas ± máculas)
T3	Uno o más tumores (≥ 1 cm)
T4	Eritrodermia ≥ 80% de la superficie corporal
Afectación nodal (N)	
N0	No adenopatías clínicas
N1	Adenopatías clínicas. Grado 1, NCI LN O-2
N1a	No clonal
N1b	Clonal
N2	Adenopatías clínicas. Grado 2, NCI LN 3
N2a	No clonal
N2b	Clonal
N3	Adenopatías clínicas. Grado 3-4, NCI LN 4, clonal o no
Nx	Adenopatías clínicas. No confirmación histopatológica
Afectación visceral (M)	
M0	No afectación visceral
M1	Afectación visceral con confirmación histológica
Sangre periférica (B)	
B0	No afectación significativa de sangre periférica: ≤ 5% células de Sézary, < 250/μL células de Sézary, CD4+/CD26- o CD4+/CD7- o CD4+/CD26- y CD4+/CD7- en < 15% células por citometría
B0a	No clona
B0b	Clona
B1	Baja carga tumoral en sangre periférica (no cumple criterios de B0 ni B2)
B1a	No clona
B1b	Clona
B2	Alta carga tumoral en sangre periférica: Clona + uno de los siguientes criterios: > 1.000 células de Sézary/μL, ratio CD4/CD8 ≥ 10, CD4+/CD7- ≥ 40% o CD4+/CD26- ≥ 30%
	T N M B
IA	1 0 0 0,1
IB	2 0 0 0,1
II	1,2 1,2 0 0,1
IIB	3 0-2 0 0,1
III	4 0-2 0 0,1
IIIA	4 0-2 0 0
IIIB	4 0-2 0 1
IVA1	1-4 0-2 0 2
IVA2	1-4 3 0 0-2
IVB	1-4 0-3 1 0-2

Fuente: Olsen et al.⁷.

la forma clásica, y del 41% frente a un 90% a los 15 años. Sin embargo, recientemente se ha propuesto la existencia de distintos subgrupos de MFF: una forma precoz o «superficial» con componente neoplásico poco prominente y con un pronóstico similar a la MF clásica en sus estadios iniciales, y una variante «profunda» de evolución más agresiva^{21,22}. Se conoce como MF siringotropa a aquellas formas de MF con una afectación exclusiva o predominante de las glándulas sudoríparas ecrinas. Las lesiones suelen consistir en placas infiltradas, hiperpigmentadas y anhidróticas y, a menudo, alopecicas. La MF siringotropa puede desarrollarse bien de forma aislada o bien asociada a una MFF (MF anexotropa).

Reticulosis pagetoide

La reticulosis pagetoide (RP) es una variante localizada de MF, caracterizada clínicamente por una o varias placas hiperqueratósicas generalmente en áreas distales de las extremidades, e histopatológicamente por un intenso epidermotropismo. Las células neoplásicas presentan un fenotipo CD8+ o CD4+ y con frecuencia son CD30+. Debe diferenciarse de otros subtipos de LCCT agresivos con epidermotropismo prominente, ya que la RP es un proceso de evolución clínica indolente, proponiéndose la radioterapia localizada como el tratamiento de elección¹.

Tabla 5 Estadificación TNM de los linfomas cutáneos primarios de células T distintos a la micosis fungoide/síndrome de Sézary

Afectación cutánea (T)	
T1: Lesión cutánea solitaria	
T1a: < 5 cm	
T1b: > 5 cm	
T2: Lesiones múltiples agrupadas en una sola región anatómica o en 2 contiguas	
T2a: < 15 cm diámetro total del área afectada	
T2b: > 15 y < 30 cm diámetro total del área afectada	
T2c: > 30 cm diámetro total del área afectada	
T3: Lesiones múltiples generalizadas	
T3a: Lesiones en > 2 zonas anatómicas no contiguas	
T3b: Lesiones en ≥ 3 regiones anatómicas	
Afectación nodal (N)	
No: No afectación nodal clínica o patológica	
N1: Afectación nodal periférica de 1 ganglio en territorio de drenaje linfático de la lesión cutánea	
N2: Afectación de 2 ganglios o 1 ganglio periférico en zona no de drenaje linfático de la lesión cutánea	
N3: Afectación de ganglio(s) linfático central	
Afectación visceral (M)	
M0: No afectación visceral	
M1: Afectación visceral	

Fuente: Kim et al.⁸.

Piel laxa granulomatosa

La piel laxa granulomatosa o *granulomatous slack skin disease* es una variante peculiar y excepcional de MF caracterizada clínicamente por el desarrollo lento y progresivo de piel redundante en los grandes pliegues (axilas, ingles). Histológicamente, se observa un denso infiltrado de características granulomatosas con densos infiltrados linfoides dérmicos y abundantes células gigantes multinucleadas con fenómenos de elastofagocitosis y elastólisis. Suele observarse asimismo un infiltrado en banda superficial

con células linfoides atípicas y un grado variable de epidermotropismo¹.

Síndrome de Sézary

El SS es un proceso clásicamente caracterizado por una eritrodermia, linfadenopatías generalizadas y más de $1.000/\text{mm}^3$ (o $> 10\%$) células mononucleares atípicas circulantes con núcleo cerebriforme (células de Sézary). Se observa casi exclusivamente en adultos de edad avanzada y presenta una cierta predisposición por el sexo masculino. Junto a una eritrodermia difusa (eritema que afecta a $> 80\%$ de la superficie corporal) asociada a un intenso prurito, suele acompañarse de ectropión, queratodermia palmo-plantar, distrofia ungueal y alopecia (fig. 3). Las células de Sézary circulantes son CD4+, CD7-, CD26- con una relación entre linfocitos CD4+ y CD8+ > 10 . La evidencia de una expansión clonal CD4+/CD7- $\geq 40\%$, o CD4+/CD26- $\geq 30\%$, constituiría también un criterio suficiente para el diagnóstico. Los hallazgos histopatológicos cutáneos del SS son similares a los observados en la MF, aunque suelen presentar un epidermotropismo de menor intensidad. La enfermedad suele seguir una evolución agresiva con una supervivencia a los 5 años que no supera el 30-40%^{7,10,23}.

Tratamiento de la micosis fungoide y del síndrome de Sézary

Los pacientes con estadios IA-IIA deben ser tratados inicialmente con terapias dirigidas a la piel, como los corticoides tópicos o la fototerapia (PUVA-terapia o UVB de banda estrecha)^{24,25}. Los citostáticos tópicos (mecloretamina o carmustina) permiten obtener respuestas terapéuticas superiores a un 50% de los casos, aunque su uso está limitado por su mala tolerancia (dermatitis irritativa)²⁶. Otros tratamientos tópicos incluyen el bexaroteno en gel (no financiado), el resiquimod (agonista de receptores *Toll-like*, no aprobado) y ocasionalmente inhibidores de la calcineurina

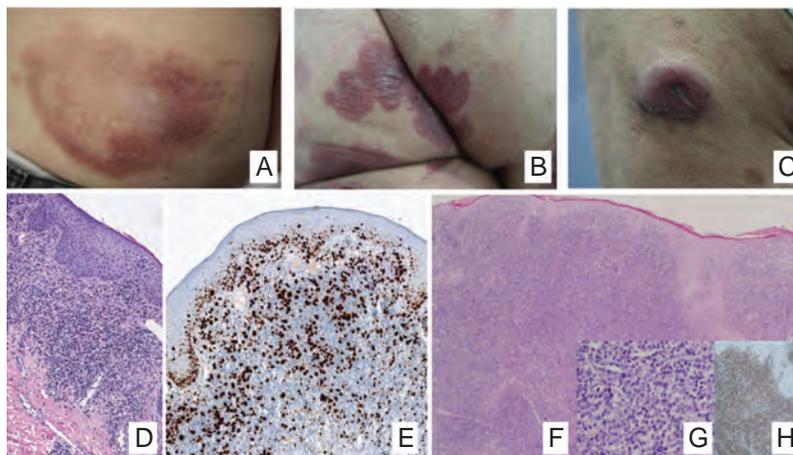


Figura 1 (A) Lesión de micosis fungoide (MF) en fase macular. (B) Lesión de MF tipo placa. (C) MF tumoral. (D) Histología de MF en placa con infiltrado en banda de dermis reticular superficial y media con linfocitos atípicos de gran tamaño. Asocia fenómenos de epidermotropismo. (E) El indicador de proliferación Ki67 permite detectar las células linfoides de gran tamaño. (F) Infiltrado difuso en toda la dermis correspondiente a una lesión de MF tumoral. (G) Células de gran tamaño y núcleo pleomórfico de una biopsia de MF tumoral. (H) Índice de proliferación $> 50\%$ en una lesión de MF tumoral.

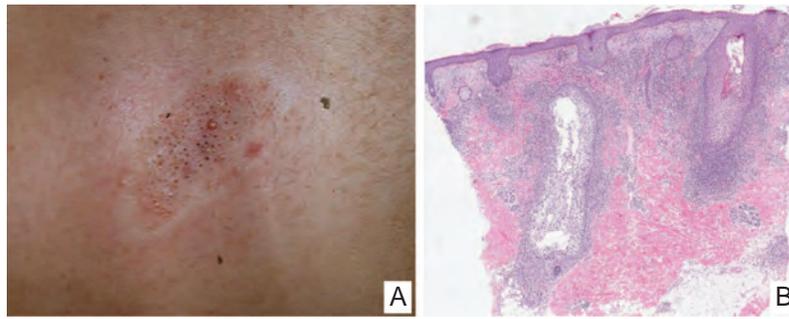


Figura 2 (A) Lesiones papulares y comedogénicas de una micosis fungoide foliculotropa (MFF). (B) Histología de una lesión papular de MFF incipiente o superficial que muestra foliculotropismo linfoide y fenómenos de mucinosis folicular.



Figura 3 Eritrodermia de un paciente con síndrome de Sézary.

(no aprobados) o la terapia fotodinámica^{27,28}. En aquellos pacientes con placas infiltradas diseminadas, o en los casos refractarios a los tratamientos anteriores, suele prescribirse bexaroteno oral²⁹ o interferón- α ³⁰ en monoterapia, o bien, tratamientos combinados con bexaroteno, interferón- α o PUVA-terapia²⁴. La irradiación cutánea total con electrones representa una alternativa terapéutica eficaz en casos seleccionados de MF estadios IB o IIA³¹⁻³³ (fig. 4). En la MFF, los mejores resultados parecen obtenerse con el empleo de PUVA asociado a bexaroteno o interferón- α o mediante irradiación cutánea total con electrones³⁴.

En pacientes con tumores únicos o localizados (IIB) se emplea radioterapia localizada y en caso de lesiones múltiples, gemcitabina o doxorubicina en monoterapia^{3,35,36}. Otros tratamientos modificadores de la respuesta

biológica como los inhibidores de la deacetilasa de las histonas (vorinostat, romidepsina) utilizados tanto para enfermedad avanzada como inicial, en monoterapia o en combinación con otros tratamientos, pueden ser de utilidad, si bien aún no están aprobados en la Unión Europea³⁷. Las pautas de poliquimioterapia (CHOP) solo están indicadas en los pacientes con diseminación ganglionar y/o visceral (estadio IV) refractarios a las terapias anteriores o dentro del contexto de un tratamiento previo al trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. Recientemente han sido aprobados brentuximab vedotin (anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD30) y mogamulizumab (anticuerpo monoclonal contra el receptor CCR4) en pacientes con MF avanzada y SS^{38,39} (fig. 4).

La fotoféresis extracorpórea se considera el tratamiento inicial del SS tras el diagnóstico⁴⁰. Puede asociarse a interferón- α , bexaroteno, irradiación corporal total o PUVA-terapia. Metotrexato, prednisona y clorambucilo son terapias clásicas del SS, aunque poseen una eficacia relativa. En pacientes refractarios, el manejo de SS avanzado no difiere significativamente del de una MF avanzada, si bien algunos fármacos como alemtuzumab (anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD52) y mogamulizumab podrían tener un perfil de eficacia/toxicidad más favorable para casos refractarios de SS⁴¹, habiendo este último demostrado una mejor respuesta terapéutica en el compartimento sanguíneo (a diferencia de brentuximab, que tendría una mayor eficacia sobre el compartimento cutáneo)^{23,24,38,39} (fig. 4).

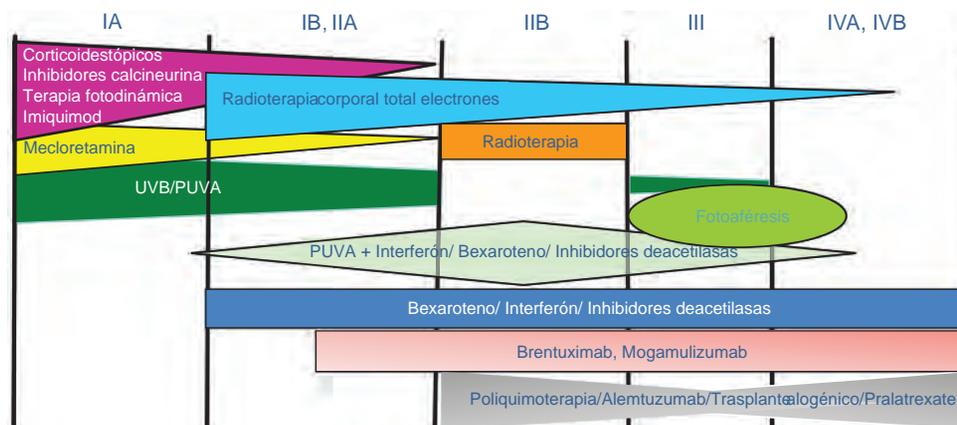


Figura 4 Algoritmo terapéutico de la micosis fungoide/síndrome de Sézary.

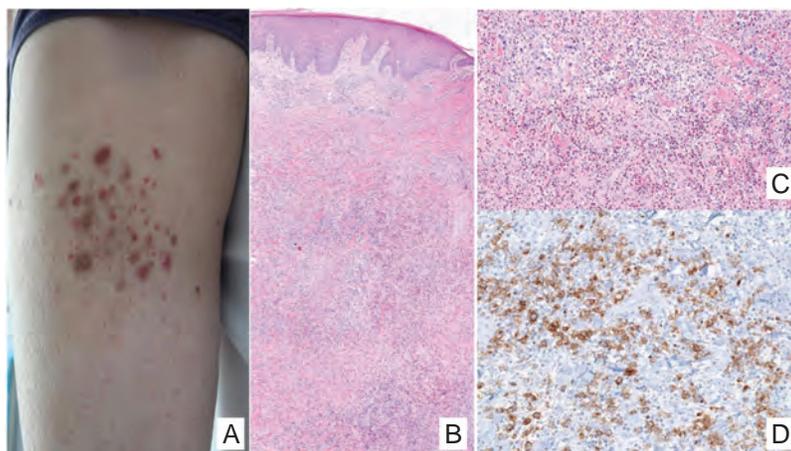


Figura 5 (A) Pápulas en diferente estadio evolutivo correspondientes a una papulosis linfomatoide (PL). (B) Infiltrado dérmico formado por linfocitos atípicos y rico en eosinófilos de una lesión papular de PL. (C) Linfocitos de gran tamaño y pleomorfismo nuclear de una lesión de PL. (D) Expresión del antígeno CD30 en los linfocitos de aspecto activado y gran tamaño en la PL.

Finalmente, en pacientes con MF/SS en fases avanzadas, debería considerarse la posibilidad de un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos⁴² o su posible inclusión en ensayos clínicos, dado que en el momento actual existen diversas moléculas en desarrollo clínico dirigidas tanto a controlar la respuesta inmune (anticuerpos monoclonales anti-PD1 o anti-PDL1) como a potenciar la citotoxicidad mediada por anticuerpos monoclonales (KIRDL2)⁴³.

Proliferaciones linfoides cutáneas CD30 positivas

Las proliferaciones linfoides cutáneas CD30+ son un grupo de procesos linfoproliferativos cutáneos que poseen en común la expresión por parte de las células neoplásicas del antígeno de activación linfoide CD30. Este espectro de entidades incluye la papulosis linfomatoide (PL) y el linfoma de células grandes anaplásicas CD30+ (LCCT-CD30+). Suelen presentar un buen pronóstico con una supervivencia media superior al 90% a los 5 años¹.

Papulosis linfomatoide

Manifestaciones clínicas. Se caracteriza por la aparición recurrente y crónica de pápulas o nódulos que presentan una involución espontánea dejando frecuentemente cicatrices residuales. Las lesiones suelen ser pápulas eritematosas, con tendencia a presentar ulceración y necrosis central, de tamaño, número y distribución variables (lesiones aisladas, agrupadas o diseminadas) habitualmente localizadas en tronco y extremidades (fig. 5A). Entre el 5 y el 20% de pacientes pueden presentar una asociación con otro proceso neoplásico, generalmente hematológico (linfoma de Hodgkin) o MF⁴⁴.

Histología. La PL muestra un infiltrado linfoide de disposición perivascular e interfase con una disposición o morfología en «cuña» en la dermis, con ocasional extensión a tejido celular subcutáneo. En dicho infiltrado se observan células linfoides atípicas, de gran tamaño, que expresan el antígeno CD30 similares a las células de Reed-Sternberg del linfoma de Hodgkin. Se observa asimismo un denso infiltrado inflamatorio acompañante con abundantes

polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos. Los hallazgos histopatológicos observados pueden plantear el diagnóstico diferencial con una pitiriasis liquenoide o incluso con picaduras de artrópodo. Las células neoplásicas expresan un fenotipo T cooperador (CD3+, CD4+, CD8-) con presencia de grupos de células atípicas de gran tamaño CD30+⁴⁴ (fig. 5B-D).

En los últimos años se han descrito distintas variantes histopatológicas. Junto a las formas clásicas tipo A (histiocítica), tipo B (similar a MF) o tipo C (similar a LCCT-CD30+)⁴⁴, se han descrito variantes con fenotipo citotóxico (tipo D)⁴⁵ que pueden simular un linfoma cutáneo T citotóxico epidérmico agresivo; variantes con histología angioinvasiva (tipo E)⁴⁶ que suelen manifestarse clínicamente con lesiones ulcero-necróticas; formas predominantemente foliculotropas, granulomatosas, etc. Estas variantes no conllevan una distinta evolución clínica, aunque pueden plantear dificultades diagnósticas en su diferenciación con otros procesos linfoproliferativos. No se han descrito alteraciones genéticas específicas en la PL, aunque recientemente se han detectado reordenamientos que implican al gen DUSP22 con IRF4 en el locus 6p25.3 en un reducido número de casos⁴⁷.

Valoración y tratamiento. El diagnóstico de la PL se establece en base a las características clínico-patológicas de las lesiones cutáneas y a su carácter autoinvolutivo. El tratamiento de la PL vendrá condicionado por la extensión y las características de las lesiones. En muchas ocasiones no se precisa tratamiento. En casos de lesiones extensas, necróticas o con tendencia a dejar cicatrices puede prescribirse tratamiento con metotrexato oral a dosis bajas (7,5 a 15 mg/semana e incluso inferiores), fototerapia (UVB o PUVA-terapia) o interferón- α . Excepcionalmente, podría plantearse el tratamiento con brentuximab^{38,44}.

Linfoma primario cutáneo anaplásico de células T CD30 positivas

Manifestaciones clínicas. El LCCT-CD30+ se presenta de forma característica como un nódulo solitario o múltiples nódulos de tamaño variable, agrupados o en distintas localizaciones anatómicas, de crecimiento rápido y con tendencia

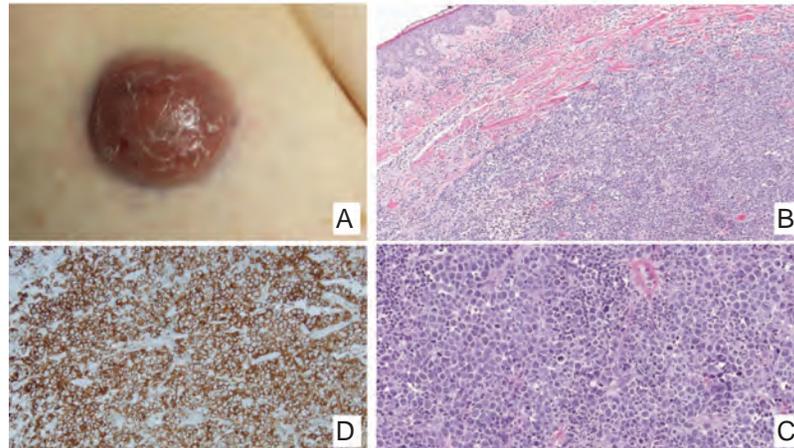


Figura 6 (A) Linfoma cutáneo primario anaplásico de células T CD30 positivas. (B) Infiltrado dérmico difuso de células linfoides atípicas. (C) Células linfoides atípicas y núcleos pleomórficos. (D) Expresión del antígeno CD30 en la mayor parte de las células del infiltrado.

a la ulceración (fig. 6A). En su estadificación se aplica la clasificación TNM para los LCP distintos del grupo MF/SS (tabla 5). Aproximadamente un 10% de los pacientes pueden desarrollar afectación extracutánea, generalmente ganglionar local/regional⁴⁴.

Histopatología. Histológicamente se caracteriza por una infiltración dérmica difusa formada por células linfoides atípicas de gran tamaño con abundante citoplasma, núcleos redondeados-ovales, y nucléolo prominente. Estas células presentan un fenotipo T CD4+/CD45RO+ con intensa expresión del antígeno CD30 (>75% de las células neoplásicas) (fig. 6B-D). La expresión de CD56 o marcadores citotóxicos no es excepcional (TIA-1, *granzyme B*) sin que ello tenga implicaciones pronósticas⁴⁴.

En los LCCT-CD30+ no se detecta la translocación cromosómica t(2;5)(p23;q35), que caracteriza a los linfomas anaplásicos de origen nodal, ni la expresión de su proteína de fusión NPM/ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) asociada a dicha translocación. Tampoco expresan el antígeno EMA y son CD15- a diferencia de los linfomas anaplásicos ganglionares y del linfoma de Hodgkin. En aproximadamente un 25% de los casos, puede detectarse la translocación DUSP22/IRF4⁴⁴.

Pronóstico y tratamiento

Suele ser un proceso de buen pronóstico incluso en aquellos casos con afectación ganglionar local/regional secundaria, con unas tasas de supervivencia a los 5 años superiores al 75-90%. Suele aconsejarse un tratamiento conservador mediante cirugía o radioterapia en lesiones solitarias, o bien metotrexato, interferón o monoquimioterapia en aquellos casos con lesiones localizadas. Una afectación cutánea multicéntrica extensa debe plantear la posibilidad de tratamiento con brentuximab y solo excepcionalmente otras alternativas más agresivas (poliquimioterapia)⁴⁴.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133:1703-14.
2. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol*. 2013;149:1295-9.
3. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): Part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:205-16.
4. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl. 6:149-54.
5. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008;112:1600-9.
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-90.
7. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110:1713-22.
8. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110:479-84.
9. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*. 2010;28:4730-9.

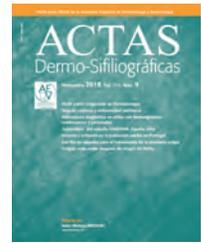
10. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model. *J Clin Oncol*. 2015;33:3766–73.
11. Talpur R, Duvic M. Pilot study of denileukin diftitox alternate dosing regimen in patients with cutaneous peripheral T-cell lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012;12:180–5.
12. Choi J, Goh G, Walradt T, Hong BS, Bunick CG, Chen K, et al. Genomic landscape of cutaneous T cell lymphoma. *Nat Genet*. 2015;47:1011–9.
13. Da Silva Almeida AC, Abate F, Khiabani H, Martinez-Escala E, Guitart J, Tensen CP, et al. The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma and Sézary syndrome. *Nat Genet*. 2015;47:1465–70.
14. Kiel M, Sahasrabudhe A, Rolland D, Velusamy T, Chung F, Schaller M, et al. Genomic analyses reveal recurrent mutations in epigenetic modifiers and the JAK-STAT pathway in Sezary syndrome. *Nate Commun*. 2015;6:8470.
15. McGirt LY, Jia P, Baerenwald DA, Duszynski RJ, Dahlman KB, Zic JA, et al. Whole-genome sequencing reveals oncogenic mutations in mycosis fungoides. *Blood*. 2015;126:508–19.
16. Vaque J, Gomez-Lopez G, Monsalvez V, Varela I, Martinez N, Perez C, et al. PLCG1 mutations in cutaneous T-cell lymphomas. *Blood*. 2014;123:2034–43.
17. Wang L, Ni X, Covington KR, Yang BY, Shiu J, Zhang X, et al. Genomic profiling of Sézary syndrome identifies alterations of key T cell signaling and differentiation genes. *Nat Genet*. 2015;47:1426–34.
18. Prasad A, Rabionet R, Espinet B, Zapata L, Puiggros A, Melero C, et al. Identification of gene mutations and fusion genes inpatients with Sézary Syndrome. *J Invest Dermatol*. 2016;136:1490–9.
19. Chang LW, Patrone CC, Yang W, Rabionet R, Gallardo F, Espinet B, et al. An integrated data resource for genomic analysis of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2018;138:2681–3.
20. Park J, Yang J, Wenzel AT, Ramachandran A, Lee WJ, Daniels JC, et al. Genomic analysis of 220 CTCLs identifies a novel recurrent gain-of-function alteration in RLTPR (p.Q575E). *Blood*. 2017;130:1430–40.
21. Muniesa C, Estrach T, Pujol RM, Gallardo F, Garcia-Muret P, Climent J, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:418–26.
22. Van Santen S, Roach RE, van Doorn R, Horváth B, Bruijn MS, Sanders CJ, et al. Clinical staging and prognostic factors in folliculotropic mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*. 2016;152:992–1000.
23. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): Part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:223–317.
24. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77:57–74.
25. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, Carter JB, Henderson M, Cooper K, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:27–58.
26. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, Pandya AG, Strober BE, Olsen EA, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*. 2013;149:25–32.
27. Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, Crowley CA, Yocum RC, Reich SD, et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:801–15.
28. Rook AH, Gelfand JM, Wysocka M, Troxel AB, Benoit B, Surber C, et al. Topical resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector functions in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2015;126:1452–61.
29. Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol*. 2001;19:2456–71.
30. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*. 2003;16:311–21.
31. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, Willemze R, Spittle M, Hohenberg G, et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: consensus of the EORTC Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:364–70.
32. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther*. 2003;16:347–54.
33. Hoppe RT, Harrison C, Tavallae M, Bashey S, Sundram U, Li S, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:286–92.
34. Van Santen S, van Doorn R, Neelis KJ, Daniëls LA, Horváth B, Bruijn MS, et al. Recommendations for treatment in folliculotropic mycosis fungoides: report of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol*. 2017;177:223–8.
35. Pellegrini C, Stefoni V, Casadei B, Maglie R, Argnani L, Zinzani PL. Long-term outcome of patients with advanced-stage cutaneous T cell lymphoma treated with gemcitabine. *Ann Hematol*. 2014;93:1853–7.
36. Dummer R, Quaglino P, Becker JC, Hasan B, Karrasch M, Whitaker S, et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. *J Clin Oncol*. 2012;30:4091–7.
37. Duvic M. Histone deacetylase inhibitors for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin*. 2015;33:757–64.
38. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al., ALCANZA study group. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390:555–66.
39. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al., MAVORIC Investigators. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1192–204.
40. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28 Suppl 1:1–37.
41. De Masson A, Guitera P, Brice P, Moulouguet I, Mouly F, Bouaziz JD, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*. 2014;170:720–4.
42. Virmani P, Zain J, Rosen ST, Myskowski PL, Querfeld C. Hematopoietic stem cell transplantation for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Dermatol Clin*. 2015;33:807–18.
43. Khodadoust M, Rook AH, Porcu P, Foss FM, Moskowitz AJ, Shustov AR, et al. Pembrolizumab for treatment of relapsed/refractory

- mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical efficacy in a CITN multicenter phase 2 study. *Blood*. 2016;128:181.
44. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer M, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118:4024–35.
 45. Saggini A, Gulia A, Argenyi Z, Fink-Puches R, Lissia A, Magaña M, et al. A variant of lymphomatoid papulosis simulating primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma. Description of 9 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:1168–75.
 46. Kempf W, Kazakov DV, Schärer L, Rütten A, Mentzel T, Paredes BE, et al. Angioinvasive lymphomatoid papulosis: a new variant simulating aggressive lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:1–13.
 47. Karai LJ, Kadin ME, Hsi ED, Sluzevich JC, Ketterling RP, Knudson RA, et al. Chromosomal rearrangements of 6p25.3 define a new subtype of lymphomatoid papulosis. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:1173–81.



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Linfomas cutáneos. Parte II: otros linfomas cutáneos

R.M. Pujol y F. Gallardo *



Servicio de Dermatología, Hospital del Mar, Barcelona, España

Recibido el 19 de mayo de 2020; aceptado el 26 de septiembre de 2020
Disponibile en Internet el 10 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Otros linfomas cutáneos primarios;
Linfomas cutáneos citotóxicos;
Linfomas cutáneos primarios de células B

Resumen Los linfomas cutáneos primarios de células T distintos de la micosis fungoide, el síndrome de Sézary y los procesos linfoproliferativos cutáneos positivos para CD30 son poco frecuentes, representan menos del 5% de todos los linfomas cutáneos; generalmente se caracterizan por un fenotipo citotóxico y habitualmente presentan un comportamiento clínico agresivo. A menudo, los pacientes presentan o desarrollan enfermedad extracutánea poco después del diagnóstico. El manejo comúnmente incluye un enfoque multidisciplinario, se debe considerar un tratamiento sistémico intensivo y un trasplante de médula ósea. Los linfomas cutáneos primarios de células B representan aproximadamente el 30% de los linfomas cutáneos primarios. Incluyen un grupo heterogéneo de entidades con diferentes características clinicopatológicas y evolutivas. Suelen presentarse como pápulas, nódulos o tumores de coloración variable (rojo-violeta), solitarios o múltiples, que aparecen ocasionalmente agrupados o como lesiones generalizadas multifocales en el tronco, la cabeza o las extremidades. Se pueden distinguir 3 grupos bien definidos: el linfoma cutáneo primario de células del centro del folicular y el linfoma cutáneo primario de células de la zona marginal, que siguen un curso clínico indolente, y el linfoma difuso cutáneo primario de células B grandes del tipo de las piernas, de curso agresivo.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Other primary cutaneous lymphomas;
Primary cutaneous cytotoxic lymphomas;
Primary cutaneous B-cell lymphoma

Cutaneous Lymphomas —Part II: Other Cutaneous Lymphomas

Abstract Primary cutaneous T-cell lymphomas other than mycosis fungoides, Sézary syndrome, and lymphoproliferative CD30⁺ disorders are few, accounting for less than 5% of all cutaneous lymphomas. A cytotoxic phenotype is characteristic of these tumors, and their clinical behavior is usually aggressive. Patients often present with extracutaneous symptoms or develop them shortly after diagnosis. Management is usually multidisciplinary, and intensive systemic therapy and bone marrow transplantation should be considered. Cutaneous B-cell lymphomas account for approximately 30% of primary cutaneous lymphomas. They make up a heterogeneous group

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgallardo@parcdesalutmar.cat (F. Gallardo).

of tumors that have different clinical and pathological features. Clinical course also varies. Presenting as papules, nodules, or tumors of variable reddish–violaceous coloring, the lesions may be solitary or multiple and occasionally form clusters. There may also be generalized lesions, present at multiple sites on the trunk, head, or extremities. Three well-defined groups of primary cutaneous lymphoma have been reported: follicle center lymphoma; marginal zone lymphoma, which follows an indolent course; and a diffuse large B-cell lymphoma, leg type, which follows an aggressive course.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Otros linfomas cutaneos primarios de células T

Los linfomas cutáneos primarios de células T distintos de la micosis fungoide, el síndrome de Sézary y los procesos linfoproliferativos cutáneos positivos para CD30 son poco frecuentes, representan menos del 5% de todos los linfomas cutáneos, generalmente se caracterizan por un fenotipo citotóxico y habitualmente presentan un comportamiento clínico agresivo. A menudo, los pacientes presentan o desarrollan enfermedad extracutánea poco después del diagnóstico. Su manejo implica una aproximación multidisciplinaria y puede plantear un tratamiento sistémico intensivo e incluso un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculítico

El linfoma de células T subcutáneo tipo paniculítico (LCCT-P) es un subtipo poco frecuente caracterizado clínicamente por lesiones similares a una paniculitis cuyas células neoplásicas corresponden a células T CD8+/CD4-/CD56-/TCR- $\alpha\beta$ de fenotipo citotóxico (TIA-1, *granzyme* B, perforina)¹. Los pacientes suelen referir lesiones nodulares inflamatorias cutáneas recurrentes de evolución indolente durante meses o años (con una supervivencia superior al 80% a los 5 años). La diseminación extracutánea es poco frecuente, aunque excepcionalmente puede asociarse con procesos autoinmunes (particularmente a lupus eritematoso)². Recientemente, se ha descrito la presencia de mutaciones en HAVCR2/TIM3 en un grupo de pacientes con LCCT-P que podría asociarse con un síndrome hemofagocítico (pancitopenia, fiebre y hepatoesplenomegalia)³. Histológicamente, se observa un denso infiltrado linfoide localizado casi exclusivamente en el tejido celular subcutáneo. El infiltrado afecta tanto a los septos como a los lobulillos, con una distribución marginal característica de las células malignas atípicas en torno a los adipocitos con fenómenos de fagocitosis de detritus nucleares y hematíes (hemofagocitosis). No se asocia con una infección por virus de Epstein-Barr (VEB). El diagnóstico diferencial debe plantearse con otros LCCT con afectación predominante del tejido celular subcutáneo, especialmente el LCCT- $\gamma\delta$, o de formas cutáneas secundarias de linfomas sistémicos de células T. El tratamiento habitual son los corticoides orales a bajas dosis, metotrexato, interferón o incluso radioterapia en formas localizadas¹.

Linfoma cutáneo de células T fenotipo $\gamma\delta$

El LCCT- $\gamma\delta$ es una neoplasia linfoide de evolución habitualmente agresiva. La presentación clínica suele ser heterogénea en forma de nódulos o placas con tendencia a la ulceración, solitarias o múltiples y de localización variable. Con frecuencia se desarrolla una afectación extracutánea característicamente extranodal (pulmón, sistema nervioso central, intestino, etc.) o un síndrome hemofagocítico^{4,5}. Histopatológicamente, se evidencia una proliferación linfoide (nodular o difusa) formada por células pleomórficas en unas ocasiones de predominio epidermotropo y en otras en forma de infiltración intensa del tejido celular subcutáneo simulando a un LCCT-P. Pueden observarse histiocitos con un fenómeno de hemofagocitosis. Las células neoplásicas no suelen expresar ni el antígeno CD4 ni el CD8, son TCR- $\gamma\delta$ /CD2+/CD3+/CD56+/VEB-⁶. El manejo del LCCT- $\gamma\delta$ y de los linfomas cutáneos citotóxicos en general, en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades asociadas, no contempla tratamientos agresivos, mientras que en otros casos el abordaje debería incluir la posibilidad de un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. El papel de las mutaciones en el gen SETD2 recientemente descritas puede plantear en un futuro nuevas opciones de terapias dirigidas⁷.

Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal

El linfoma de células *natural killer* (NK) o linfoma extranodal NK/T tipo nasal tiene una etiología claramente relacionada con una infección por el VEB. Este grupo de linfomas es más prevalente en zonas geográficas del Sudeste asiático, Centroamérica y Sudamérica⁸. La localización cutánea es la segunda en frecuencia después de la cavidad nasal. Es un linfoma de evolución clínica agresiva con una diseminación rápida a órganos extranodales (piel, tubo digestivo, etc.) y una supervivencia de un 20% a los 5 años⁹. Clínicamente, las lesiones suelen ser placas o nódulos eritematosos o violáceos múltiples con tendencia a la ulceración y, en los casos de localización nasal, una lesión nodular centrorfacial destructiva (cavidad oral y tracto respiratorio superior) con clínica de obstrucción nasal, epistaxis, edema/inflamación de cabeza y cuello (granuloma letal de la línea media)⁸. La histología muestra un denso infiltrado dermo-hipodérmico con frecuente fenómeno de angiodesducción y extensas

áreas de necrosis formados por células CD56+/CD2-/CD3_e+ citoplasmático, de fenotipo citotóxico (TIA-1+).

Proceso linfoproliferativo similar a *hydroa vacciniiforme*

La nueva clasificación de la OMS-EORTC define el concepto de infección crónica por VEB que incluye las lesiones similares a *hydroa vacciniiforme* (HV-like), que constituye un proceso linfoproliferativo T de fenotipo CD8+, con un antecedente frecuente de una respuesta exagerada a picaduras de mosquito y una expresión de marcadores de células NK. Se observa en algunas etnias o áreas geográficas específicas: América Latina y Asia. La HV-like suele observarse en niños o adultos jóvenes y se manifiesta en forma de pápulas y placas infiltradas, costras/ulceración, ampollas, edema, que se resuelven dejando cicatrices varioliformes localizadas en áreas expuestas. Presenta un riesgo de progresión a linfoma en la edad adulta. Puede asociarse con sintomatología sistémica: fiebre, pérdida peso, afectación del estado general, adenopatías, hepatoesplenomegalia, y anemia^{6,10}.

Otros linfomas cutáneos T periféricos no específicos

Se incluyen como linfomas T cutáneos no específicos aquellos procesos linfoproliferativos cutáneos de difícil inclusión en las categorías anteriores por sus características clínico-patológicas, inmunofenotípicas poco definidas. En general, corresponden a linfomas agresivos con morfología o expresión de marcadores citotóxicos y con variabilidad en la expresión de marcadores de célula T¹¹.

Entidades provisionales

Linfoma cutáneo primario de células T CD8+ citotóxico epidermotropo agresivo

El linfoma cutáneo primario de células T CD8+ citotóxico epidermotropo agresivo (LCCTEA-CD8+) se manifiesta como máculas, placas y tumores generalizados a menudo ulcerados y lesiones hemorrágicas con frecuente afectación mucosa (oral, genital), aunque se han descrito lesiones indolentes de aspecto psoriasiforme o incluso similares a una micosis fungoide (MF). El LCCTEA-CD8+ desarrolla una evolución agresiva con una rápida diseminación extracutánea extranodal (pulmonar, sistema nervioso central, etc.) y muy mal pronóstico. Histológicamente, se observa una proliferación nodular o difusa de linfocitos atípicos con marcado epidermotropismo, necrosis y ulceración epidérmica con invasión y destrucción ocasional de los anejos cutáneos o estructuras vasculares. Las células neoplásicas corresponden a linfocitos de fenotipo citotóxico CD3+/CD7-/CD8+/CD45RA+ (CD2-/CD4-/CD5-/CD30-)/TIA-1+. El diagnóstico diferencial se plantea fundamentalmente con otros linfomas citotóxicos y con distintos procesos indolentes de fenotipo CD8+, como la reticulosis pagetoide, algunos casos de MF CD8+, papulosis linfomatoide tipo D o linfomas anaplásicos cutáneos CD30+¹². Precisa de tratamiento sistémico intenso

precoz, incluida la opción de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos¹³.

Linfoma cutáneo primario acral de células CD8 positivas

El LCCT-CD8+ acral se presenta con lesiones nodulares solitarias o en distribución bilateral y simétrica, de crecimiento lento y evolución no agresiva, localizadas en los pabellones auriculares o en otras zonas acrales (nariz, dedos). La localización y las características de las lesiones han llevado a sugerir el posible carácter reactivo de esta entidad. Los hallazgos histopatológicos corresponden a un denso infiltrado difuso monomorfo no epidermotropo constituido por células T atípicas de tamaño pequeño-intermedio afectando difusamente a la dermis y el tejido celular subcutáneo. Las células tumorales expresan un inmunofenotipo citotóxico CD8+/TIA1+/granzima B-¹⁴. La expresión perinuclear puntiforme del antígeno CD68 sería un posible factor diferencial característico no presente en otros linfomas T citotóxicos agresivos.

Procesos linfoproliferativos de células T pleomórficas de pequeño/mediano tamaño CD4 positivas

El concepto de proceso linfoproliferativo de células T pleomórficas de pequeño/mediano tamaño CD4 positivas define casos de proliferaciones cutáneas T de evolución indolente que se presentan como nódulos solitarios, o en escaso número, agrupados, en el polo cefálico o tronco superior y cuya histología muestra un denso infiltrado linfoide dérmico de linfocitos T CD3+/CD4+/CD5+/CD7-/CD30- que asocian marcadores de células del centro folicular como BCL6+/CD10+/CXCL13/ICOS. El antígeno PD1, aunque no es específico, es el principal marcador necesario para el diagnóstico de esta entidad^{5,15,16}. En la clasificación actual de la OMS de neoplasias hematológicas no se lo considera un linfoma verdadero, sino un proceso linfoproliferativo T muy probablemente de carácter reactivo.

Linfomas cutáneos primarios de células B

Los linfomas cutáneos primarios de células B (LCCB) representan aproximadamente el 30% de los linfomas cutáneos primarios. Incluyen un grupo heterogéneo de entidades con unas características clínico-patológicas y evolutivas diferenciadas. Incluyen el LCCB del centro folicular (LCCB-CF), el LCCB de la zona marginal (LCCB-ZM) y el LCCB difuso de células grandes, tipo piernas (LCCB-DG)^{5,17}.

El LCCB-ZM y LCCB-CF son procesos linfoproliferativos de comportamiento clínico indolente, mientras que el LCCB-DG tipo piernas representa una evolución agresiva y cuya aproximación terapéutica es similar a la de un linfoma de células B difuso sistémico^{18,19}. El estudio de extensión inicial de un LCCB debe descartar una afectación cutánea de un linfoma sistémico (linfoma cutáneo secundario) (tabla 1)^{17,19}. El diagnóstico diferencial entre el LCCB-ZM, el LCCB-CF, una hiperplasia linfoide reactiva (HLR) o un proceso linfoproliferativo de células T pleomórficas de pequeño/mediano tamaño CD4 positivas puede ocasionalmente plantear dificultades al solaparse aspectos clínicos e histológicos (población mixta de células T y B, citomorfología variable con predominio de células pequeñas)¹⁸.

Tabla 1 Exploraciones complementarias para el diagnóstico y estadificación de los linfomas cutáneos de células B

<p>Hemograma completo con recuento y fórmula</p> <p>Bioquímica convencional, determinación sérica de LDH y β-2-microglobulina, serología <i>Borrelia burgdorferi</i></p> <p>Estudio de clonalidad en sangre periférica, así como una citometría de flujo e inmunofenotipo de los linfocitos circulantes</p> <p>TAC con contraste de tórax, abdomen y pelvis (importante realizar ventana pélvica o ECO testicular en los LCCB-DG para descartar linfoma testicular) y en caso de lesiones localizadas en el polo cefálico también una TAC cervical Alternativamente, puede realizarse un estudio de extensión mediante PET o TAC-PET</p> <p>Biopsia ganglionar si adenopatía > 1 cm o elevada actividad en PET</p> <p>Biopsia de médula ósea no necesaria en LCCB-ZM, opcional/recomendable en LCCB-CF, siempre en LCCB-DG</p> <p>Considerar un cribado de enfermedad autoinmune o afectación territorio MALT por linfoma según clínica asociada (en los LCCB-ZM), así como mutaciones MYD88 para diagnóstico diferencial proliferaciones linfoplasmácicas</p> <p>El sistema de estadificación TNM de los LCCB es similar al propuesto para los linfomas cutáneos de células T distintos de la micosis fungoide y el síndrome de Sézary⁴¹</p>
--

Fuente: Senff et al.¹⁷.

Linfoma cutáneo primario de células B del centro folicular

El LCCB-CF es el subtipo más frecuente de linfoma cutáneo primario de células B (50-60% de los LCCB). Se manifiesta clínicamente en adultos en forma de pápulas eritematosas, placas o nódulos sin tendencia a ulcerarse, solitarios o múltiples, ocasionalmente agrupadas afectando a menudo el polo cefálico o el tronco. La afectación extracutánea puede llegar a observarse hasta en un 10% de los casos y suele ser un linfoma con un pronóstico favorable con una supervivencia a los 5 años superior al 90%^{17,20}. No es infrecuente observar recurrencias limitadas a la piel.

Histológicamente, los LCCB-CF se caracterizan por un infiltrado linfoide dérmico con un patrón nodular folicular (formación de folículos linfoides expandidos y confluentes), difuso o mixto, respetando la dermis papilar y extendiéndose ocasionalmente al tejido celular subcutáneo. Se observan folículos linfoides irregulares, superpuestos, con centros germinales reconocibles constituidos por agregados de centrocitocitos y centroblastos sobre una red de células dendríticas bien estructurada, no presentan polaridad (zonas claras y oscuras) y poseen unos mantos bien formados. En las variantes con patrón difuso no se observa la formación de folículos linfoides²⁰. Las células neoplásicas corresponden a linfocitos B (CD19+, CD20+, CD79a+, PAX-5+), que expresan marcadores de células del centro germinal (BCL-6, CD10) y, a diferencia de los linfomas centrofoliculares nodales, suelen ser BCL2-. No expresan marcadores de célula B activada (MUM1-/FOXP1-), lo que permite diferenciarlos de los LCCB-DG. La presencia de un índice de proliferación (Ki-67) no muy intenso (< 50%) en los centros germinales apoya el diagnóstico. Una expresión de BCL2 obligaría a excluir un linfoma folicular sistémico, un LCCB-ZM o un LCCB-DG^{21,22}. No se han identificado alteraciones genéticas específicas. La translocación (14;18) (q32;q21)-IgH/BCL2 no suele detectarse, aunque en algunas series se ha detectado en un 10% de los casos. Ocasionalmente, se han descrito translocaciones entre los genes IgH y BCL6, amplificaciones en 2p16.31-REL o pérdidas en 14q32.32.^{23,24} El diagnóstico diferencial de algunos LCCB-CF debe establecerse con las HLR de células B, especialmente con un patrón folicular. Sin embargo, los folículos linfoides observados en las HLR suelen ser más monomorfos, están mejor formados que en los LCCB-CF con

polaridad y no presentan una expansión de células del centro folicular hacia las zonas interfoliculares. Los estudios de clonalidad pueden ayudar a determinar el origen monoclonal o reactivo del proceso²¹.

Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal

El LCCB-ZM no se reconoce como una entidad individualizada en la clasificación actual de la OMS de neoplasias hematológicas, sino se incluye dentro del grupo de los linfomas tipo MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*), que se desarrollan en localizaciones extranodales o mucosas como el estómago, las glándulas salivales, órbita, tiroides, mama o pulmón^{5,18,19,25}. Los linfomas tipo MALT parecen desarrollarse en tejidos en los que existe una activación linfoide persistente como consecuencia de una estimulación antigénica crónica, como *Helicobacter pylori* en los linfomas MALT gástricos, *Campylobacter jejuni* en los linfomas intestinales o una infección por *Borrelia burgdorferi*, vacunas o tatuajes en los cutáneos. Los LCCB-ZM se caracterizan clínicamente por la presencia de pápulas, placas o nódulos, solitarias o múltiples, en el tronco o las extremidades en individuos adultos. Las recurrencias exclusivamente cutáneas se observan en hasta un 50% de estos pacientes, aunque la afectación extracutánea es excepcional. Presenta una baja tasa de mortalidad (supervivencia 100% a los 5 años)^{17,25-27}.

Histológicamente se caracteriza por una infiltración nodular, difusa, a menudo perianexial, en la dermis reticular y el tejido celular subcutáneo, respetando la dermis papilar y la epidermis formada por linfocitos de pequeño a mediano tamaño (monocitoides), con núcleo indentado y citoplasma claro, similares a las células de la zona marginal. Con frecuencia se observan escasas células de gran tamaño (similares a centroblastos) y un número variable de linfocitos de morfología plasmacitoide y células plasmáticas lo que facilita el diagnóstico. Se observan centros germinales reactivos y una expansión de las células de la zona marginal neoplásicas hacia las áreas interfoliculares^{17,21}. Son linfocitos B maduros (CD20+, CD22+, CD79a), con una expresión aberrante de CD43+. Expresan BCL2+ y son CD10-/BCL6-. Con frecuencia, existe una población linfoide T acompañante prominente o predominante, lo que puede planear dificultades diagnósticas en diferenciar estas

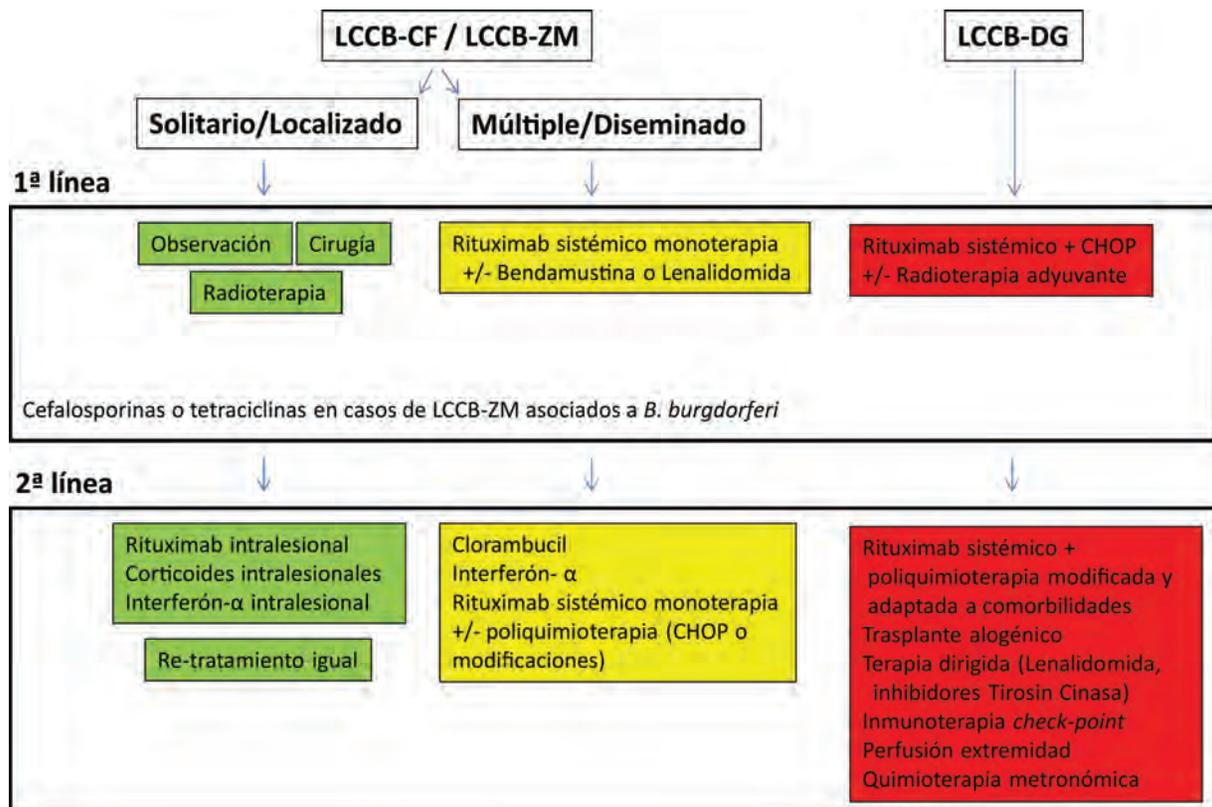


Figura 1 Algoritmo terapéutico de los linfomas cutáneos de células B.

lesiones HLR o de un proceso linfoproliferativo T CD4+ pleomórfico de célula pequeña/intermedia. Se han descrito 2 subgrupos de LCCB-ZM: un grupo poco frecuente con expresión de IgM/CXCR3, similar a otros linfomas tipo MALT, y un grupo con expresión de IgG+/IgG4/CXCR3- o «*class-switched*». Puede demostrarse una expresión monotípica de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas en una mayoría de casos²⁸.

El estudio de clonalidad mediante técnicas de PCR permite asimismo detectar la presencia de una clona dominante en la mayoría de los casos. No sería necesario realizar una biopsia de médula ósea, debería descartarse una infección subyacente o una situación de estimulación antigénica crónica incluida posibles enfermedades autoinmunes, así como la presencia de proliferación linfoide en otros territorios MALT o mutaciones en MYD88 para el diagnóstico diferencial de otros procesos linfoplasmácíticos con presentación cutánea secundaria. La estimulación crónica de este tejido linfoide lo hace genéticamente inestable, facilitando la adquisición de alteraciones genéticas como la trisomía 3, trisomía 18, t(1;14) (p22;q32), t(11;18) (q21;q21), t(14;18) (q32;q21)-IgH/MALT, t(3;14) (q27;q32) o t(3;14) (p14.1;q32), lo que daría lugar a la transformación linfomatosa. Dichas alteraciones citogenéticas se detectan en un número limitado de LCCB-ZM (10-15%)²⁹.

Tratamiento de los linfomas cutáneos de células B indolentes

El tratamiento de los LCCB indolentes (LCCB-CF y LCCB-ZM) es muy similar. Son linfomas altamente radiosensibles,

por lo que la radioterapia local con electrones o fotones es una opción terapéutica para lesiones tumorales solitarias o agrupadas de abordaje quirúrgico complejo (fig. 1). Se recomienda unas dosis de 20 a 36 Gy para los LCCB-ZM y 30 Gy para LCCB-CF, aunque, recientemente, se han propuesto esquemas de tratamiento con dosis bajas de radiación para reducir la toxicidad^{30,31}. La opción de rituximab intralesional ha demostrado ser eficaz y segura para aquellos casos en los que no son posibles otras opciones, evitando el desarrollo de cicatrices quirúrgicas o alopecia posradioterapia³². En pacientes con múltiples lesiones, suelen recomendarse tratamientos sistémicos (rituximab intravenoso en monoterapia o asociado a monoquimioterapia).

Linfoma cutáneo primario de células B difuso de células grandes, tipo piernas

El LCCB-DG es un proceso linfoproliferativo maligno linfoide de células grandes (centroblastos, inmunoblastos) con fenotipo de célula B activada. Suele observarse en individuos de edad avanzada y presenta una supervivencia a los 5 años de un 50%^{5,18-20}. El LCCB-DG tipo piernas suele manifestarse con lesiones nodulares o tumores solitarios o agrupados, con tendencia a la ulceración. Aunque se describió inicialmente en una o ambas piernas, puede desarrollarse en otras localizaciones^{5,18-20,33,34}. El estudio histopatológico muestra un infiltrado difuso monomorfo que suele ocupar toda la dermis, afectando ocasionalmente al tejido celular subcutáneo formado por células redondas de gran tamaño BCL-2+/MUM-1+/FOXP1+/BCL6+. Suelen

expresar MYC, IgM, y P63^{5,18-20,22,33}. El perfil genético del LCCB-DG es similar al observado en los linfomas difusos de células B grandes sistémicos, con mutaciones en genes implicados en la vía de señalización NF-κB (CD79B, PM1CARD11 y MYD88 en 60-75% de los casos), remodelación del ADN (TBL1XR1, CREBBP, IRF4 y HIST1H1E), translocaciones o amplificaciones en los genes IgH, BCL6, MYC o FOXP1, así como deleciones o hipermetilación del promotor de p16^{30,33,35,36}.

Los LCCB-DG se tratan de forma similar a los linfomas difusos sistémicos con rituximab asociado a poliquimioterapia (CHOP) o pautas adaptadas a las comorbilidades de los pacientes. La radioterapia local se utiliza como tratamiento adyuvante o paliativo. El conocimiento exhaustivo de vías moleculares específicas en estos linfomas agresivos plantea posibilidades de terapias dirigidas. Por otro lado, existen desarrollos con inmunoterapia con inhibidores *check-point* y la posibilidad de trasplante alogénico precursores hematopoyéticos en casos seleccionados^{5,17,19,20}.

Linfoma B de células grandes intravascular

El linfoma B de células grandes intravascular (LCCB-DGIV) es un proceso poco frecuente de evolución agresiva que posee como característica particular una infiltración linfoide maligna de células B activadas MUM-1+/BCL2+ en el interior de las luces vasculares³⁷. El LCCB-DGIV tiende a afectar a distintos órganos y específicamente a la piel (máculas, telangiectasias) y el sistema nervioso central. En un número significativo de casos, las lesiones cutáneas son la primera manifestación de este proceso, aunque la mayoría de los pacientes presentan una enfermedad sistémica en el momento del diagnóstico³⁷.

Entidades provisionales

Úlcera mucocutánea asociada a infección por el virus de Epstein-Barr

La úlcera mucocutánea secundaria a VEB se ha incluido como una entidad provisional dentro de la clasificación de neoplasias linfoides. Se observa en individuos de edad avanzada o tratados mediante una situación de inmunosupresión. Clínicamente, suele manifestarse como una o varias úlceras de bordes bien definidos en la mucosa orofaríngea o en el tracto gastrointestinal. Ocasionalmente pueden asociar también lesiones cutáneas. Suele ser un proceso autolimitado, que mejora tras la resolución de la inmunosupresión^{5,23,38}. Histológicamente, se caracteriza por una ulceración epitelial, con hiperplasia pseudopiteliomatosa y por un infiltrado dérmico/submucoso polimorfo con linfocitos, inmunoblastos, células similares a células de Reed-Sternberg, células linfoides de pequeño tamaño, células plasmáticas y eosinófilos, junto con extensas áreas de necrosis. Las células atípicas de aspecto blástico corresponden a linfocitos B que expresan PAX-5+/OCT-2+/EBER+/CD30+/CD15³⁸.

Otros procesos hematológicos no linfoproliferativos con afectación cutánea predominante o característica

Leucemia de células dendríticas (neoplasia hematodérmica CD4/CD56)

Es una neoplasia hematológica maligna agresiva de células dendríticas precursoras plasmacitoides o mieloides en la que con frecuencia las lesiones cutáneas son la primera manifestación de la enfermedad, aunque la afectación multisistémica (sangre periférica, médula ósea) suele hallarse presente en el momento del diagnóstico o hacerse evidente poco después del mismo^{23,39}. Las lesiones cutáneas habitualmente corresponden a nódulos solitarios o múltiples característicamente de tonalidad purpúrica de crecimiento rápido localizados en tronco y polo cefálico, sin tendencia a la ulceración. Histopatológicamente, se observa una infiltración dérmica difusa formada por una población celular monomorfa no epidermotropa con una citomorfología similar a linfoblastos o mieloblastos con expresión de CD123/TCL1 y fenotipo CD4+/CD56+/CD8-/CD7±/CD2±/CD45RA+/CD3-^{23,39}. La quimioterapia agresiva consigue remisiones completas, si bien las recaídas suelen ser precoces y la supervivencia global no suele ser superior a un año, por lo que puede plantearse como tratamiento el trasplante de precursores hematopoyéticos²³. Recientemente, se ha aprobado, por la Food and Drug Administration, tagraxofusp, proteína de fusión de la toxina diftérica con interleucina-3, como posible tratamiento de esta entidad⁴⁰.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, Berti E, Santucci M, Assaf C, et al. EORTC cutaneous lymphoma group subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: Definition, classification, and prognostic factors: An EORTC Cutaneous Lymphoma Group study of 83 cases. *Blood*. 2008;111:838-45.
2. Bosisio F, Boi S, Caputo V, Chiarelli C, Oliver F, Ricci R, et al. Lobular panniculitic infiltrates with overlapping histopathologic features of lupus panniculitis (lupus profundus) and subcutaneous T-cell lymphoma: A conceptual and practical dilemma. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:206-11.
3. Gayden T, Sepulveda FE, Khuong-Quang DA, Pratt J, Valera ET, Garrigue A, et al. Germline HAVCR2 mutations altering TIM-3 characterize subcutaneous panniculitis-like T cell lymphomas with hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome. *Nat Genet*. 2018;50:1650-7.
4. Toro JR, Beaty M, Sorbara L, Turner ML, White J, Kingma DW, et al. Gamma delta T-cell lymphoma of the skin: A clinical, microscopic, and molecular study. *Arch Dermatol*. 2000;136:1024-32.
5. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133:1703-14.

6. García-Herrera A, Calonje E. Cutaneous lymphomas with cytotoxic phenotype. *Surg Pathol Clin*. 2017;10:409–27.
7. Moffitt AB, Ondrejka SL, McKinney M, Rempel RE, Goodlad JR, Teh CH, et al. Enteropathy-associated T cell lymphoma subtypes are characterized by loss of function of SETD2. *J Exp Med*. 2017;214:1371–86.
8. Fried I, Arlt M, Cota C, Müller H, Bartolo E, Boi S, et al. Clinicopathologic and molecular features in cutaneous extranodal natural killer-/T-cell lymphoma, nasal type, with aggressive and indolent course. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:716–23.
9. Rozas-Muñoz E, Gallardo F, Pujol RM, Pérez-Ferriols A, Servitje O, Estrach T, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: A Spanish multicentric retrospective survey. *Eur J Dermatol*. 2018;8:64–70.
10. Gru AA, Jaffe ES. Cutaneous EBV-related lymphoproliferative disorders. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34:60–75.
11. Kempf W, Rozati S, Kerl K, French LE, Dummer R. Cutaneous peripheral T-cell lymphomas, unspecified/NOS and rare subtypes: A heterogeneous group of challenging cutaneous lymphomas. *G Ital Dermatol Venereol*. 2012;147:553–62.
12. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8+ positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathologic entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol*. 1999;155:483–92.
13. Robson A, Assaf C, Bagot M, Burg G, Calonje E, Castillo C, et al. Aggressive epidermotropic cutaneous CD8+ lymphoma: A cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Histopathology*. 2015;67:425–41.
14. Petrella T, Lefebvre P, Willemze R, Pluot M, Durlach A, Marinho E, et al. Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: a distinct primary cutaneous T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1887–92.
15. Rodríguez Pinilla SM, Roncador G, Rodríguez-Peralto JL, Mollejo M, García JF, Montes-Moreno S, et al. Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma expresses follicular T-cell markers. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:81–90.
16. García-Herrera A, Colomo L, Camós M, Carreras J, Balague O, Martínez A, et al. Primary cutaneous small/medium CD4+ T-cell lymphomas: A heterogeneous group of tumors with different clinicopathologic features and outcome. *J Clin Oncol*. 2008;26:3364–71.
17. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008;112:1600–9.
18. Hope CB, Pincus LB. Primary cutaneous B-cell lymphomas. *Clin Lab Med*. 2017;37:547–74.
19. Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93:1427–30.
20. Hope CB, Pincus LB. Primary cutaneous B-cell lymphomas with large cell predominance-primary cutaneous follicle center lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, leg type and intravascular large B-cell lymphoma. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34:85–98.
21. Kempf W, Kazakov DV, Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas: An update. Part 2: B-cell lymphomas and related conditions. *Am J Dermatopathol*. 2014;36:197–208.
22. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, Fleuren GJ, Meijer C, Willemze R. Bcl-2, Bcl-6 and CD10 expression in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance. *Br J Dermatol*. 2003;149:1183–91.
23. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375–90.
24. Gángó A, Batai B, Varga M, Kapczár D, Papp G, Marschalkó M, et al. Concomitant 1p36 deletion and TNFRSF14 mutations in primary cutaneous follicle center lymphoma frequently expressing high levels of EZH2 protein. *Virchows Arch*. 2018;473:453–62.
25. Guitart J. Rethinking primary cutaneous marginal zone lymphoma: Shifting the focus to the cause of the infiltrate. *J Cutan Pathol*. 2015;42:600–3.
26. Guitart J, Deonizio J, Bloom T, Martínez-Escala ME, Kuzel TM, Gerami P, et al. High incidence of gastrointestinal tract disorders and autoimmunity in primary cutaneous marginal zone B-cell lymphomas. *JAMA Dermatol*. 2014;150:412–8.
27. Servitje O, Muniesa C, Benavente Y, Monsálvez V, García-Muret MP, Gallardo F, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: Response to treatment and disease-free survival in a series of 137 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:357–65.
28. Edinger JT, Kant JA, Swerdlow SH. Cutaneous marginal zone lymphomas have distinctive features and include 2 subsets. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:1830–41.
29. Schreuder MI, Hoefnagel JJ, Jansen PM, van Krieken JH, Willemze R, Hebeda KM. FISH analysis of MALT lymphoma-specific translocations and aneuploidy in primary cutaneous marginal zone lymphoma. *J Pathol*. 2005;205:302.
30. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ, Vermeer MH, Noordijk EM, Willemze R. Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-Cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. *Arch Dermatol*. 2007;143:1520–6.
31. Akhtari M, Reddy JP, Pinnix CC, Allen PK, Osborne EM, Gunther JR, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma (non-leg type) has excellent outcomes even after very low dose radiation as single-modality therapy. *Leuk Lymphoma*. 2016;57:34–8.
32. Penate Y, Hernandez-Machin B, Perez-Mendez LI, Santiago F, Rosales B, Servitje O, et al., Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: An epidemiological observational multicentre study. The Spanish Working Group on Cutaneous Lymphoma. *Br J Dermatol*. 2012;167:174–9.
33. Menguy S, Beylot-Barry M, Parrens M, Ledard AP, Frison E, Comoz F, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: Relevance of the 2017 World Health Organization classification: Clinicopathological and molecular analyses of 64 cases. *Histopathology*. 2019;74:1067–80.
34. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, Maubec E, Bagot M, Vergier B, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: Clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol*. 2007;143:1144–50.
35. Mareschal S, Pham-Ledard A, Viailly PJ, Dubois S, Bertrand P, Maingonnat C, et al. Identification of somatic mutations in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, Leg-type by massive parallel sequencing. *J Invest Dermatol*. 2017;137:1984–94.
36. Pham-Ledard A, Cappellen D, Martínez F, Vergier B, Beylot-Barry M, Merlio JP. MYD88 somatic mutation is a genetic feature of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *J Invest Dermatol*. 2012;132:2118–20.
37. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, et al. Intravascular lymphoma: Clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol*. 2004;127:173–83.
38. Dojcinov SD, Venkataraman G, Raeld M, Pittaluga S, Jaffe ES. EBV positive mucocutaneous ulcer —A study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:405–17.

39. Riaz W, Zhang L, Horna P, Sokol L. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: Update on molecular biology, diagnosis, and therapy. *Cancer Control*. 2014;21:279–89.
40. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, Stein AS, Vasu S, Blum W, et al. Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. *N Engl J Med*. 2019;380:1628–37.
41. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whitakker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110:479–84.

