

# Queratosis actínicas como modelo de cancerización de campo

## Actinic keratosis as field cancerization model

María Ferrari<sup>1</sup> y Alejandra Abeldaño<sup>2</sup>

### RESUMEN

Cancerización de campo se refiere a un área adyacente a un tumor que presenta cambios preneoplásicos y mutaciones genéticas, aunque clínicamente oculta. Precede al desarrollo de segundos tumores y recurrencias locales. La presencia de múltiples queratosis actínicas es considerado el principal marcador de este proceso, en una población de alto riesgo que además se caracteriza por fototipos claros, exposición ultravioleta y predisposición genética, entre otros.

El tratamiento debería incluir el campo de cancerización y por lo tanto permitir la reducción de nuevas lesiones, así como la progresión tumoral (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(5): 326-331).

### Palabras clave:

*cancerización de campo, queratosis actínicas.*

### ABSTRACT

Field cancerization refers to an area adjacent to a tumor which undergoes preneoplastic changes and genetic mutations, although clinically occult. It precedes the subsequent development of secondary tumors and local recurrences. Multiple actinic keratosis are considered the main marker of this process, occurring in a high-risk population who also shows fair phototypes, ultraviolet exposure and genetic predisposition, among others.

Treatments should include field cancerization, therefore allowing the reduction of further injury as well as tumor progression (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(5): 326-331).

### Keywords:

*field cancerization, actinic keratosis.*

**Fecha de recepción:** 14/05/2013 | **Fecha de aprobación:** 15/11/2013

## Introducción

Slaughter *et al.*<sup>1</sup> observaron en 1953 que los carcinomas escamosos orales se originaban en un epitelio con una actividad carcinogénica condicionada previamente por un agente desconocido. Esta activación de múltiples grupos celulares durante un tiempo prolongado y en intensidad suficiente resultaba en cambios irreversibles y determinaba el cáncer. Denominaron este fenómeno “campo de cancerización”.

Estudios genéticos demostraron alteraciones que precedían a la neoplasia en el examen microscópico de los márgenes clínicamente normales de tumores orales, donde además se constataba hiperplasia.<sup>2</sup> El concepto actual de campo de cancerización comprende un área con cambios preneoplásicos no evidentes clínicamente y que preceden al posterior desarrollo de neoplasias.<sup>3</sup>

Se puede observar este fenómeno en casi todas las superficies epiteliales, entre las que se incluyen:

<sup>1</sup> Médica dermatóloga

<sup>2</sup> Jefa del Servicio de Dermatología

Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Corbeta Pi y Margall 750, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: María Ferrari. meryferraribas1@hotmail.com

orofaringe, esófago, estómago, pulmón, colon, ano, cérvix, tejido sanguíneo y piel. El proceso es interpretado como “un estadio biológico distintivo en la carcinogénesis epitelial con implicancias clínicas importantes”.<sup>4</sup>

El objetivo de esta revisión es definir el concepto de campo de cancerización, destacar a las queratosis actínicas como principales marcadoras de este proceso en la piel y concienciar de la importancia de su tratamiento en orden de prevenir progresión y recurrencia.

## Cancerización de campo y piel

En la piel, el carcinógeno mejor conocido es la luz ultravioleta, y la primera evidencia clínica de su daño son las queratosis actínicas,<sup>5</sup> lo cual se demuestra por la frecuente asociación entre queratosis solares y carcinomas escamosos.<sup>6</sup> El fenómeno de cancerización de campo se ve reflejado principalmente en aquellos pacientes con fotodaño intenso y múltiples queratosis actínicas, con el riesgo potencial de evolucionar o de sufrir transformación a carcinomas de células escamosas.

Evidencia una población de alto riesgo, que desarrolla tumores primarios sobre lesiones precursoras subclínicas, a su vez afectada por una morbilidad sostenida y el requerimiento de múltiples intervenciones terapéuticas.<sup>7</sup>

## Biología molecular

Mediante análisis moleculares se pueden identificar alteraciones genéticas en tejido histológicamente normal adyacente a tumores y en márgenes quirúrgicos. “Los marcadores utilizados son: la pérdida de la heterocigosidad (LOH), las alteraciones microsátélites, la inestabilidad cromosómica y las mutaciones en el gen p53, detectadas por técnicas de amplificación de DNA, inmunohistoquímica e hibridización *in situ*”.<sup>4</sup>

Lo que todavía permanece sin respuesta es cómo se desarrolla este campo de cancerización. Vatve *et ál.*<sup>3</sup> plantean dos hipótesis: a) modelo policlonal: un carcinógeno particular provocaría cambios genéticos en las células madre tumorales, lo que resulta en lesiones preneoplásicas policlonales de donde se originan luego muchos tumores; b) modelo monoclonal: se trataría de un solo evento genético en una célula madre tumoral, la cual crea un área más grande de epitelio preneoplásico, de donde nuevas neoplasias se desarrollarán luego de adquirir lesiones adicionales.

Varios estudios apoyan este último modelo.<sup>8</sup> El mismo puede explicar cómo múltiples tumores se originan en órganos que tienen epitelios contiguos.<sup>3</sup> Se destacan dos pasos críticos en la carcinogénesis monoclonal: el primero es el crecimiento descontrolado de un grupo de células madre, y el segundo es la eventual transformación de una lesión de campo (con alteraciones genéticas) a un carcinoma con

características de invasión y metástasis.<sup>4</sup>

El gen p53 se halla mutado en la mayoría de los cánceres. Se demostró que muchas neoplasias que se originaban de un solo campo de cancerización tenían diferentes mutaciones en el gen p53, y que los CPNM (cáncer de piel no melanoma) mostraban alteraciones durante la fase temprana previo a la invasión.<sup>9</sup>

Por otra parte es importante destacar al genoma contenido dentro de la mitocondria. La alta tasa de mutaciones en el DNA mitocondrial ha aportado evidencia de cancerización de campo. Esto es particularmente importante, ya que su daño se considera un biomarcador de exposición solar en la piel humana<sup>10</sup> y de clonalidad celular.<sup>11</sup>

También algunos autores hacen referencia al papel del estroma en el campo de cancerización, donde las células estromales pueden presentar alteraciones genéticas y epigenéticas de similar forma a las células epiteliales y afectar el área que rodea a las mismas. Surge de esto el concepto de fibroblastos asociados a tumores epiteliales (CAF), que forman parte del microambiente tumoral y expresan factores de crecimiento asociados a proliferación tumoral y prevención de apoptosis, lo que contribuye al proceso de carcinogénesis. Surge el interrogante sobre si la primera alteración ocurre en el epitelio o el estroma, de ahí la importancia de mencionar el mismo.<sup>12</sup>

## ¿Recurrencia, segundo tumor primario o segundo tumor de campo?

Las recurrencias locales ocurren en un área que abarca hasta 7 cm alrededor de los tumores. Esto se debe a que en el 25% de los márgenes de resección (en QA y CEC, carcinomas espinocelulares de cabeza y cuello) se ha demostrado alteraciones genéticas.<sup>3,13</sup>

Por eso es importante remarcar que los segundos tumores de campo se originan de células preneoplásicas clonales relacionadas con el tumor inicial, mientras que los segundos tumores primarios tienen un mecanismo independiente del mismo. Las recurrencias locales se desarrollan en un mínimo tejido residual remanente.<sup>13</sup>

Los segundos tumores primarios ocurren a una distancia mayor de 2 cm, luego de transcurridos al menos tres años y con un patrón genético no relacionado.<sup>3,13</sup>

## Queratosis actínicas: ¿preneoplasia o neoplasia?

Las queratosis actínicas (QA) son lesiones inducidas por los RUV (rayos ultravioletas) y han sido reconocidas a lo largo de la historia como lesiones precancerosas, pero hoy en día son consideradas por muchos autores como carcinomas escamosos *in situ*.<sup>14,15</sup> Se categorizan en varias clasificaciones

CUADRO 1. Clasificación de QA		
Tipo	Grado de atipia	Descripción
QA tipo 1 (KIN 1)	Leve	Queratinocitos atípicos en la capa basal y suprabasal (tercio inferior de la epidermis)
QA tipo 2 (KIN 2)	Moderado	Queratinocitos atípicos en los dos tercios inferiores de la epidermis
QA tipo 3 (KIN 3)	Severo	Atipia en todo el espesor de la epidermis

### Abreviatura

KIN: neoplasia intraepidérmica de queratinocitos



**Foto 1.** Hombre adulto con fotodaño intenso, múltiples QA y cicatrices en cuero cabelludo.



**Foto 2.** Mujer adulta con múltiples QA en pierna y lesión tumoral correspondiente a carcinoma espinocelular.

que dependen de la cantidad de queratinocitos atípicos en la epidermis<sup>16-18</sup> (cuadro 1).

Röwert-Huber *et al.*<sup>17</sup> propusieron finalmente clasificar a las QA como carcinomas in situ tempranos: tipo I, tipo II y tipo III. Según estos autores, las QA, junto con el CEC, forman parte de un mismo proceso, donde cada QA es un CEC in situ.

Según la Academia Americana de Dermatología, el 50% de las personas mayores de 40 años, con algún factor predisponente, tiene al menos una queratosis actínica.<sup>19</sup>

La frecuencia de las QA se correlaciona con la acumulación de RUV. La causa más importante para su formación es la radiación ultravioleta B<sup>20</sup> (foto 1).

Otros factores además de la edad incrementan la prevalencia de QA: fototipo I y II, predisposición genética, fotodaño en trabajadores expuestos, historia de quemaduras en la infancia, uso de camas solares, administración de rayos X o radioisótopos, pacientes trasplantados, PUVA terapia, tratamientos con hidroxurea, exposición al arsénico y cualquier tipo de neoplasia o enfermedad inflamatoria. El virus del papiloma humano (HPV) también se vio implicado en el desarrollo de las QA.<sup>20,21</sup>

Sin tratamiento pueden evolucionar de tres maneras: remitir en forma espontánea (raramente ocurre), mantenerse estables o progresar a CEC invasivos<sup>20</sup> (fotos 2 y 3).

El riesgo de progresión de una queratosis actínica a un CEC invasivo varía entre el 0,25 y el 20% por año.<sup>22</sup>

En consecuencia, todas las QA deberían ser tratadas para prevenir posible invasión y metástasis.<sup>17,20,23</sup>

El concepto de queratosis actínicas como marcadoras de cancerización de campo va ganando validez basado en la dificultad en arribar a una definición precisa de las mismas y a su relación con los CEC. Hablar de QA en este contexto es reconocer que existen alteraciones tempranas en el tejido adyacente antes de que una QA sea evidente.<sup>5</sup>

## Opciones terapéuticas para QA en el fenómeno de campo

Los múltiples tratamientos disponibles para las QA se aplican al campo de cancerización. La elección depende de la idoneidad del profesional con el método elegido, de la preferencia del paciente, de las comorbilidades y del costo.<sup>3,24,25</sup> En la tabla 1 se enumeran las opciones actualmente disponibles para el tratamiento de las QA que se aplican al campo de cancerización.

Las terapéuticas no invasivas en el tratamiento de las QA proveen numerosas ventajas respecto de las terapias ablativas. Reducen el riesgo de dolor, infección y cicatrices. También ofrecen la oportunidad de tratar lesiones en lugares de difícil localización o estéticamente importantes. Varias terapias tópicas fueron aprobadas por la FDA:

5-fluoruracilo, diclofenac al 3%, imiquimod (al 3,5 y 5%) y terapia fotodinámica.<sup>25</sup>

## Conclusión

Las QA son la evidencia clínica más temprana de mutaciones citogenéticas derivadas de la exposición solar crónica. Estas mutaciones representan un riesgo aumentado de progresión a carcinomas y favorecen las posibles recurrencias. La prevención de las neoplasias epiteliales cutáneas debe focalizarse no sólo en el tratamiento del tumor primario sino en el campo de cancerización.

Destacamos la dificultad en el tratamiento de esta entidad, pese a tratamientos repetidos para QA y a resecciones quirúrgicas adecuadas en caso de tumores invasivos. El concepto de márgenes negativos pierde significado en este fenómeno.

En la actualidad, además de las opciones de tratamiento vigentes, el manejo estándar incluye el seguimiento regular y el monitoreo de nuevas lesiones tumorales.

Se requieren más estudios a futuro para entender la complejidad de la patogénia molecular de la cancerización de campo y para arribar al diagnóstico citogenético temprano.

## Bibliografía

1. Slaughter D.P., Southwick H.W., Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin, *Cancer (Phila)*, 1953, 6: 963-968.
2. Rubin H. Fields and field cancerization: the preneoplastic origins of cancer, *Bioessays*, 2011, 33: 224-231.
3. Vatve M., Ortonnel J.P., Birch-Machin M.A., Gupta G. Management of field change in actinic keratosis, *Br. J. Dermatol.*, 2007, 157: 21-24.
4. Braakhuis B., Tabor M., Kummer J., Leemans C. *et ál.* A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications, *Cancer Res.*, 2003, 63: 1727-1730.

**TABLA 1. Tratamientos para QA**

Cirugía, dermoabrasión y curetaje

Crioterapia

Peeling químico (agentes cáusticos)

Laser (CO<sub>2</sub> o Erbium-YAG)

5-Fluoruracilo tópico

Imiquimod tópico (al 3,5% y al 5%)

Diclofenac 3% tópico

Terapia fotodinámica



**Foto 3.** Mujer adulta con múltiples QA en pierna y lesión tumoral correspondiente a carcinoma espinocelular.



- Deltondo J.A., Helm K.F. Actinic keratosis: precancer, squamous cell carcinoma, or marker of field cancerization?, *G. Ital. Dermatol. Venereol.*, 2009, 144: 441-444.
- Carlson J.A., Scott D., Wharton J., Sell S. Incidental histopathologic patterns: possible evidence of "field cancerization" surrounding skin tumours, *Am. J. Dermatopathol.*, 2001, 23: 494-496.
- Ha P., Califano J. The molecular biology of mucosal field cancerization of the head and neck, *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2003, 14: 363-369.
- Tabor M., Brakenhoff R., Ruijter-Schippers H., Van der Wal J. *et ál.* Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion, *Am. J. Pathol.*, 2002, 161: 1051-1060.
- Kanjilal S., Strom S., Clayman G., Weber R.S. *et ál.* p53: mutations in nonmelanoma skin cancer of the head and neck: molecular evidence of field cancerization, *Cancer Res.*, 1995, 55: 3604-3609.
- Birch-Machin M.A. The role of mitochondria in ageing and carcinogenesis, *Clin. Esp. Dermatol.*, 2006, 31: 548-552.
- Foschini M.P., Morandi L., Marchetti C., Cocci R. *et ál.* Cancerization of cutaneous flap reconstruction for oral squamous cell carcinoma: report of three cases studied with the mtDNA D-loop sequence analysis, *Histopathology*, 2011, 58: 361-367.
- Ge L., Meng W., Zhou H., Bhowmick N. Could stroma contribute to field cancerization?, *Medical Hypotheses*, 2010, 75: 26-31.
- Braakhus B., Brakenhoff R., Leemans C. Second field tumours: a new opportunity for cancer prevention?, *Oncologist.*, 2005, 10: 493-500.
- Stockfleth E., Kerl H. Guidelines for management of actinic keratosis, *Eur. J. Dermatol.*, 2006, 16: 599-606.
- Schwartz R.A., Bridges T.M., Butani A.K., Ehrlich A. Actinic keratosis: an occupational and environmental disorder, *J.E.A.D.V.*, 2008, 22: 606-615.
- Cockerell C. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (actinic keratosis), *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000, 42: S11-S17.
- Röwert-Huber J., Patel M.J., Forschner T., Ullrich J. *et ál.* Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification, *Br. J. Dermatol.*, 2007, 156: 8-12.
- Yantsos V.A., Conrad N., Zabawski E., Cockerell C. Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying grading solar (actinic) keratosis, *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 1999, 18: 3-14.
- Chen G.J., Feldman S.R., Williford P., Hester E.J. *et ál.* Clinical diagnosis of actinic keratosis identifies an elderly population at high risk of developing skin cancer, *Dermatol. Surg.*, 2005, 31: 43-47.
- Röwert-Huber J., Stockfleth E., Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis: an update, *Br. J. Dermatol.*, 2007, 157: 18-20.
- Marini M., Cabo H., Jaimovich L., Cabrera H. *et ál.* Consenso sobre Carcinoma Basocelular y Carcinoma Espinocelular. Guía de recomendaciones, Sociedad Argentina de Dermatología, 2005.
- Callen J.P., Bickers D.R., Moy R.L. Actinic Keratoses, *Am. Acad. Dermatol.*, 1997, 36: 650-53.
- Anwar J., Wrone D.A., Kimyai-Asadi A., Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes, *Clin. Dermatol.*, 2004, 22: 189-196.
- Apalla Z., Sotiriou E., Chovarda E., Lefaki I. *et ál.* Skin cancer: preventive photodynamic therapy in patients with face and scalp cancerization. A randomized placebo-controlled study, *Br. J. Dermatol.*, 2010, 162: 171-175.
- Jorizzo J.L. Current and novel treatment options for actinic keratosis, *J. Cutan. Med. Surg.*, 2004, 8: 13-21

## DERMATÓLOGOS JÓVENES

### \* PIENSE EN... Leucoplasia y elija una opción

Gabriela Ferrari



» 1



» 2



» 3



La solución, en la pág. 346

## Cuestionario de autoevaluación

### 1. Respecto de la cancerización de campo:

- a. Área adyacente a tumores, principalmente en las mucosas
- b. Área macroscópicamente visible, con cambios genéticos condicionados previamente
- c. Área clínicamente oculta, con cambios preneoplásicos
- d. Área con zonas de hiperplasia que se evidencian clínicamente

### 2. Se puede observar este fenómeno en:

- a. Hígado
- b. Colon
- c. Tejido linfoide
- d. Hueso

### 3. En cuanto a la biología molecular en la cancerización de campo:

- a. Se detecta la mutación del gen P53
- b. Se plantean las teorías de mono y policlonalidad
- c. Se detecta daño en el ADN mitocondrial
- d. Todas son correctas

### 4. Respecto del estroma:

- a. Las células estromales pueden presentar cambios genéticos de similar forma a las células epiteliales
- b. El estroma no tiene significancia en el fenómeno de cancerización de campo.
- c. Los fibroblastos asociados a tumores epiteliales son células que se encuentran en minoría y no forman parte del microambiente tumoral
- d. El primer evento genético ocurre a nivel estromal antes que epitelial

### 5. De las siguientes opciones es correcta:

- a. Los segundos tumores de campo se originan en células preneoplásicas no relacionadas con el tumor inicial
- b. Los segundos tumores primarios ocurren a una distancia menor de 2 cm, a menos de tres años del inicial y con un patrón genético relacionado
- c. Los segundos tumores primarios tienen un mecanismo independiente del tumor inicial
- d. El campo de cancerización abarca más de 7 cm

### 6. Las QA:

- a. Los principales RUV para su formación son los de tipo A
- b. La Asociación Americana de Dermatología estima que más del 80% de personas predispuestas de más de 40 años tiene al menos una QA
- c. La progresión de una QA a un CEC invasivo varía del 0,25 al 20% por año
- d. La predisposición genética no incrementa la prevalencia de QA

### 7. Son factores de riesgo para QA, excepto:

- a. Fotodaño
- b. PUVA terapia
- c. Exposiciones al arsénico
- d. Fototipos III y IV

### 8. Son tratamientos para QA:

- a. Crioterapia
- b. *Peelings* químicos
- c. Terapia fotodinámica
- d. Imiquimod 3,5 y 5% tópico
- e. Todas son correctas

### 9. Las terapéuticas no invasivas:

- a. Tienen mayores efectos adversos
- b. Entre ellos se encuentran la crioterapia y el láser
- c. Generan mayor inflamación
- d. Se utilizan para lesiones extensas o en localizaciones dificultosas

### 10. La cancerización de campo:

- a. Representa a una población de alto riesgo
- b. Genera morbilidad
- c. Genera tratamientos múltiples y a repetición
- d. Representa un desafío terapéutico
- e. Todas son correctas

## Respuestas correctas vol. XIX - N° 4 2013

1. a | 2. b | 3. a | 4. c | 5. e | 6. c | 7. b | 8. e | 9. c | 10. d