

ESTUDIO MORFOMÉTRICO Y PREDOMINIO CELULAR DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA PERITUMORAL EN BIOPSIA DE PACIENTES CON CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMA.

Autores: Jypsys de la Caridad Cabrera Evin¹, Raisal García Pérez², Elina Navarro López³

¹ Especialista de Primer Grado en MGI e Histología. Profesor asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Email: jypsyscabrera@nauta.cu

² Especialista de Primer grado en Anatomía Patológica. Profesor asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Email: raiselg@infomed.sld.cu

³ Especialista de Primer Grado en MGI e Histología. Profesor instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Email: navarrolopez.elina@gmail.com

Correos electrónicos del primer autor: jypsyscabrera@nauta.cu
jypsyscce@infomed.sld.cu

Resumen:

Introducción: El estudio morfométrico de la respuesta inflamatoria nos permite ver, el área que abarca la inflamación peritumoral, la celularidad, y el predominio celular.

Objetivo: Valorar la diferenciación celular en respuesta a la inflamación peritumoral y la relación de estas células con respecto a los diferentes tipos de tumores cutáneos.

Metodología: Se realizó un estudio morfométrico y predominio celular de carácter descriptivo y transversal, de la respuesta inflamatoria peritumoral en cáncer de piel no melanocíticos, en biopsias de pacientes realizadas en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente Comandante Manuel Fajardo Rivero, de Villa Clara, Santa Clara, de Octubre del 2016 a Julio del 2020. Se tomaron las láminas histológicas que contenían las muestras de biopsias.

Resultados: El carcinoma basocelular presentó una mayor frecuencia con menor área de infiltrado peritumoral inflamación focal, tipo de células linfocitos y frecuencia del infiltrado peritumoral moderado, mientras que el carcinoma epidermoide mostró valor promedio y de la desviación estándar mayor, una frecuencia mayor con una inflamación difusa, promedio y desviación estándar de células y frecuencia del infiltrado peritumoral severo.

Conclusiones: La inflamación peritumoral se presentó con mayor frecuencia en el carcinoma basocelular y de tipo focal, con presencia de células linfocitos y un infiltrado peritumoral moderado mientras que en el carcinoma epidermoide se apreció un valor promedio y de la desviación estándar mayor, con una inflamación difusa y un infiltrado peritumoral severo. Existió relación entre el tipo de inflamación y no entre la distribución del infiltrado peritumoral y el tipo de carcinoma no melanoma.

Palabras Claves: Estudio morfométrico, inflamación peritumoral, cáncer cutáneo.

INTRODUCCION

Se denomina cáncer de piel a un conjunto de neoplasias malignas con características muy diferentes, por su origen, factores de riesgo y pronóstico¹.

Es una enfermedad de origen multifactorial, donde los agentes ambientales juegan el papel más importante, el mayor factor de riesgo de cáncer cutáneo es la exposición a la luz del sol y los antecedentes de quemaduras solares. Pero, existen otros factores como la inmunodepresión, que es un factor que ha ido en aumento, ya sea causado por enfermedad, o por efectos secundarios de los medicamentos empleados, también encontramos los carcinógenos químicos y físicos, las úlceras crónicas, cicatrices, procesos inflamatorios que se transforman en procesos malignos y otras^{2,3}.

Es común en los seres humanos, ellas abarcan cerca de un tercio total de las neoplasias. Se distinguen dos grandes grupos: el melanoma maligno (MM) y el cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)^{4,5}.

El CCNM es el cáncer más común a nivel mundial, existen estudios realizados en Europa, Estados Unidos, Canadá, Austria e incluso en nuestro país, donde muestra un incremento anual de este tipo de cáncer¹. Incluyen al basocelular y epidermoide.

El carcinoma basocelular (CB) es el cáncer de piel más frecuente y generalmente cursa con buen pronóstico. Un porcentaje muy bajo tiene comportamiento agresivo con invasión local extensa, recurrencias y metástasis, a pesar de tratamientos quirúrgicos amplios. A diferencia del carcinoma epidermoide (CE) que tiene un comportamiento más agresivo⁶. Es el segundo tumor maligno cutáneo en incidencia. Puede aparecer sobre la piel, mucosas sanas o desarrollarse sobre dermatosis previas, fístulas cutáneas, úlceras crónicas, cicatrices anormales y lesiones por virus papiloma humano. Sus márgenes tienden a ser difusos, lo que conduce a gran área de afectación tumoral subclínica. Puede tener diseminación neurotrófica con parálisis de pares craneales, que sugiere invasión hasta el seno cavernoso.

En Cuba, el cáncer de piel también es el de mayor incidencia, así lo demuestran los 12 070 casos reportados en el año 2015, que representaron poco más de la cuarta parte del total de casos de cáncer registrados⁷.

En Villa Clara, de los 3 408 casos de cáncer de todo tipo registrado durante el año 2016, 1905 corresponden a la piel, para resultar también el de mayor incidencia. Todas estas cifras demuestran que el cáncer de piel constituye, indudablemente, un problema de salud para Cuba.

En estudios realizados sobre el cáncer de piel, han sido identificados diversos factores histológicos como el índice de Breslow, índice mitótico, ulceración, respuesta inflamatoria, invasión perivascular y perineural, presencia de fibrosis, entre otros, con la finalidad de predecir más exactamente el comportamiento subsiguiente del cáncer⁸.

El sistema inmune interacciona íntimamente con los tumores durante todo el desarrollo de la enfermedad, así como durante la progresión metastásica. Esta compleja relación entre las células inmunológicas y las células cancerígenas es

capaz tanto de inhibir como de promover el crecimiento tumoral.

La producción de un ambiente inflamatorio es un proceso esencial en el desarrollo del cáncer en el que participan diferentes células. Las consecuencias de estos infiltrados en el destino de las células cancerosas son diversas. Por ejemplo, bajo continua presión inmune, las células tumorales sufren un proceso denominado “inmunoedición” a través del cual puede escapar la vigilancia inmunológica e incluso modular las poblaciones de células inmunitarias para favorecer el crecimiento neoplásico.

Cuando un tumor empieza a crecer, destruir e invadir los tejidos normales (fase de crecimiento progresivo) se va a encontrar con las células del sistema inmunitario, que pueden matar las células tumorales, como las células dendríticas, linfocitos T y células NK, las cuales secretan determinadas citocinas e interleuquinas (IL) inmunosupresoras, que activan células T reguladoras y células NKT, para una respuesta inmunitaria específica. Si la activación del sistema inmune predomina sobre la inhibición se va a producir la regresión del tumor y si la inhibición del sistema inmune predomina sobre la activación, se producirá la progresión del tumor⁹.

Existen grados variables de infiltrado inflamatorio, en la fase inicial de crecimiento, este se sitúa alrededor de los vasos del plexo superficial o formando una “faja” en la dermis papilar. Cuando la lesión alcanza la fase de crecimiento vertical la densidad del infiltrado inflamatorio tiende a disminuir, puede estar limitada a la periferia del tumor; menos frecuentemente, los linfocitos pueden penetrar entre las células neoplásicas (infiltrado intratumoral). Atendiendo a esto el infiltrado inflamatorio puede ser:

-Ligero: Si se limita al espacio perivascular.

-Moderado: Si ensombrece las papilas dérmicas de forma individual.

-Severo: Si rebasa las papilas dérmicas.

Algunos autores recomiendan medir el área del infiltrado inflamatorio desde la base del tumor ^{8,9}.

Esta área del infiltrado, puede tener márgenes bien definidos o mal definidos, pudiéndose clasificar en dos grupos en dependencia de la delimitación de los márgenes:

Inflamación focal: Con márgenes bien definidos.

Inflamación difusa: Con márgenes mal definidos.

La respuesta inflamatoria peritumoral puede variar en dependencia del tiempo de evolución del cáncer cutáneo, pudiera también estar influenciada por factores asociados a la lesión como prurito o escozor de la región, presencia de cicatrices o quemaduras, operaciones realizadas en otras ocasiones en dicha zona, el roce de objetos como por ejemplo espejuelos a nivel del puente nasal.

El estudio morfométrico de la respuesta inflamatoria nos permite determinar el área que abarca la inflamación peritumoral y el predominio celular en las variedades de CCNM.

Para aplicar la morfometría se requieren técnicas biométricas, instrumentos y programas computacionales que permitan la captura y análisis de datos con alto nivel de precisión. Consta de tres etapas fundamentales: la obtención de los datos primarios, la determinación de las variables de forma y el análisis estadístico para determinar asociaciones que permitan explicar las diferencias observadas ¹⁰.

Estas técnicas morfométricas son poco costosas y permiten obtener indicadores cuantitativos de los componentes celulares y tisulares, su uso rebasa los límites de la experimentación para adentrarse en el campo diagnóstico con posibilidades pronósticas, sobre todo en las enfermedades tumorales, medidas cuantitativas que han sido analizadas como factores pronósticos.

OBJETIVOS:

1. Determinar el área que ocupa la inflamación peritumoral en cada cáncer de piel, basocelular y epidermoide.

2. Identificar el tipo de inflamación peritumoral en biopsias de pacientes con diagnóstico de cáncer de piel basocelular y epidermoide.
3. Determinar el número de células presente en cada tipo de cáncer de piel, basocelular y epidermoide.

DISEÑO METODOLÓGICO:

Se realizó un estudio morfométrico y predominio celular de carácter descriptivo y transversal, de la respuesta inflamatoria peritumoral en cáncer de piel no melanocíticos, en biopsias de pacientes realizadas en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente Comandante Manuel Fajardo Rivero, de Villa Clara, Santa Clara, en el periodo comprendido de Octubre del 2016 a Julio del 2020.

Población de estudio:

La población de estudio quedó constituida por 105 pacientes con biopsias positivas de cáncer de piel en el periodo comprendido entre octubre del 2017 y diciembre del 2018, se tomó como muestra intencional del trabajo 30 biopsias, aplicando muestreo no probabilístico, que cumplieron las siguientes condiciones:

Criterio de Inclusión:

1. Biopsias de pacientes con el diagnóstico de Carcinoma Basocelular y Carcinoma Epidermoide.
2. Biopsias de pacientes con la adecuada preparación de las láminas histológicas.
3. Biopsias de pacientes que tenían inflamación peritumoral.

Criterios de Exclusión:

1. Biopsias de pacientes que las láminas presenten artefacto.

RESULTADOS

El gráfico 1 muestra a los diferentes tipos histológicos del carcinoma de piel no melanoma según tipo de carcinoma no melanoma donde en general existió un mayor número de portadores del carcinoma basocelular con 18 para el 60 por ciento.

La Tabla 1 muestra los estadísticos descriptivos de las variables morfométricas de los diferentes tipos histológicos del carcinoma de piel no melanoma según área de infiltrado peritumoral y tipo de carcinoma no melanoma. En la misma se observa que en el carcinoma basocelular presentó una mayor frecuencia con menor área de infiltrado peritumoral entre 39 000 y 640 642 micrómetros cuadrados con 13 biopsias para el 72,2 por ciento, y a pesar de que existió un mayor número de pacientes portadores de este tipo de cáncer (n= 18) los cuales presentaron diferentes grados de diferenciación celular donde el tamaño del núcleo varía y se incrementa a medida que estos aumentan, en el carcinoma epidermoide se presentó un valor promedio y de la desviación estándar mayor (909557,83 ± 619836,395 micrómetros cuadrados), en comparación que el tipo histológico del carcinoma basocelular.

La Tabla 2 muestra los estadísticos descriptivos de las variables morfométricas de los diferentes tipos histológicos del carcinoma de piel no melanoma según tipo de inflamación y tipo de carcinoma no melanoma. En la misma se observa que en el carcinoma basocelular se presentó una frecuencia mayor con una inflamación focal con 13 biopsias para el 72,2 por ciento, mientras que en el carcinoma epidermoide se presentó una frecuencia mayor con una inflamación difusa con 9 biopsias para el 75,0 por ciento. Al valorar la relación entre ambas, se obtuvieron valores estadísticos significativos, con un valor de $p < 0.05$, lo que muestra que existió asociación entre el tipo de inflamación y tipo de carcinoma no melanoma.

La Tabla 3 muestra los estadísticos descriptivos de las variables de los diferentes tipos histológicos del carcinoma de piel no melanoma según tipo de células y tipo de carcinoma no melanoma. En la misma se observa que en general se presentó una mayor cantidad de linfocitos con 4269 para el 78,6 por ciento, seguido de los eosinófilos con 634 para el 11,7 por ciento. En el carcinoma Basocelular se presentó una mayor frecuencia de tipo de células con 2545 linfocitos para el 79 por ciento y 372 eosinófilos para el 11,5 por ciento. En cuanto al promedio se observa que en general que fue mayor en los linfocitos con 142,30, seguido de eosinófilos con 21,13 y de plasmocitos con 15,3. En el

carcinoma epidermoide se presentó un mayor promedio y desviación estándar de células ($36,82 \pm 104,242$) y en particular de tipo linfocitos ($143,67 \pm 201,13$) a pesar de que existió un menor número de pacientes portadores de este tipo de célula (1724), de tipo eosinófilos ($21,83 \pm 31,027$) y de tipo plasmocitos ($17,58 \pm 29,67$).

El gráfico 2 muestra los estadísticos descriptivos de las variables morfométricas de los diferentes tipos histológicos del carcinoma de piel no melanoma según distribución del infiltrado peritumoral y tipo de carcinoma no melanoma. En el mismo se observa que existió un predominio del infiltrado peritumoral severo con 11 para el 36,7 por ciento, seguido del moderado con 10 para el 33,3 por ciento. En el carcinoma basocelular se presentó una mayor frecuencia del infiltrado peritumoral moderado con 7 para el 38,9, mientras que en el carcinoma epidermoide fue del severo con 6 para el 50 por ciento. Al valorar la relación entre ambas, no se obtuvieron valores estadísticos significativos, con un valor de $p > 0,05$, lo que muestra que no existió asociación entre la distribución del infiltrado peritumoral y tipo de carcinoma no melanoma.

La Tabla 4, de las variables morfométricas de los diferentes tipos histológicos de CCNM según área de infiltrado peritumoral y tipos de carcinomas. En la misma se observa que el CBC presentó con mayor frecuencia una menor área de infiltrado peritumoral, entre $39\ 000$ y $640\ 642\ \mu\text{m}^2$ en 13 biopsias para el 72,2 por ciento, y a pesar de que existió un mayor número de pacientes portadores de este tipo de cáncer ($n = 18$), en el CEC se presentó un valor promedio y de la desviación estándar mayor ($909557,83 \pm 619836,395\ \mu\text{m}^2$), en comparación con el tipo histológico del CBC.

La Tabla 5 (Anexo 13), de las variables morfométricas de los diferentes tipos histológicos de CCNM según el tipo de células. En la misma se observa que en general se presentó una mayor cantidad de linfocitos con 4269 para el 78,6 por ciento, seguido de los eosinófilos con 634 para el 11,7 por ciento.

El CBC presentó una mayor frecuencia de células linfocíticas, con 2545 para el 79 por ciento y 372 eosinófilos para el 11,5 por ciento.

En relación al promedio, se observa en general que fue mayor el número de linfocitos con 142,30, seguido de eosinófilos con 21,13 y de plasmocitos con 15,3.

En el CEC de manera general presentó un mayor promedio y desviación estándar de células ($36,82 \pm 104,242$) y en particular de tipo linfocitos ($143,67 \pm 201,13$), a pesar de que existió un menor número de este tipo de célula en los infiltrados (1724), los eosinófilos ($21,83 \pm 31,027$) y de los plasmocitos ($17,58 \pm 29,67$).

CONCLUSIONES

La inflamación peritumoral se presentó con mayor frecuencia en el carcinoma basocelular y de tipo focal, con presencia de células linfocitos y un infiltrado peritumoral moderado mientras que en el carcinoma epidermoide se apreció un valor promedio y de la desviación estándar mayor, con una inflamación difusa y un infiltrado peritumoral severo.

Existió relación entre el tipo de inflamación y no entre la distribución del infiltrado peritumoral y el tipo de carcinoma no melanoma.

Los diferentes tipos histológicos de cáncer de piel no melanoma mostraron diferencias en sus valores promedios de área de infiltrado peritumoral; tipo de inflamación y distribución del infiltrado peritumoral, aunque en los tipos de células fueron pequeñas.

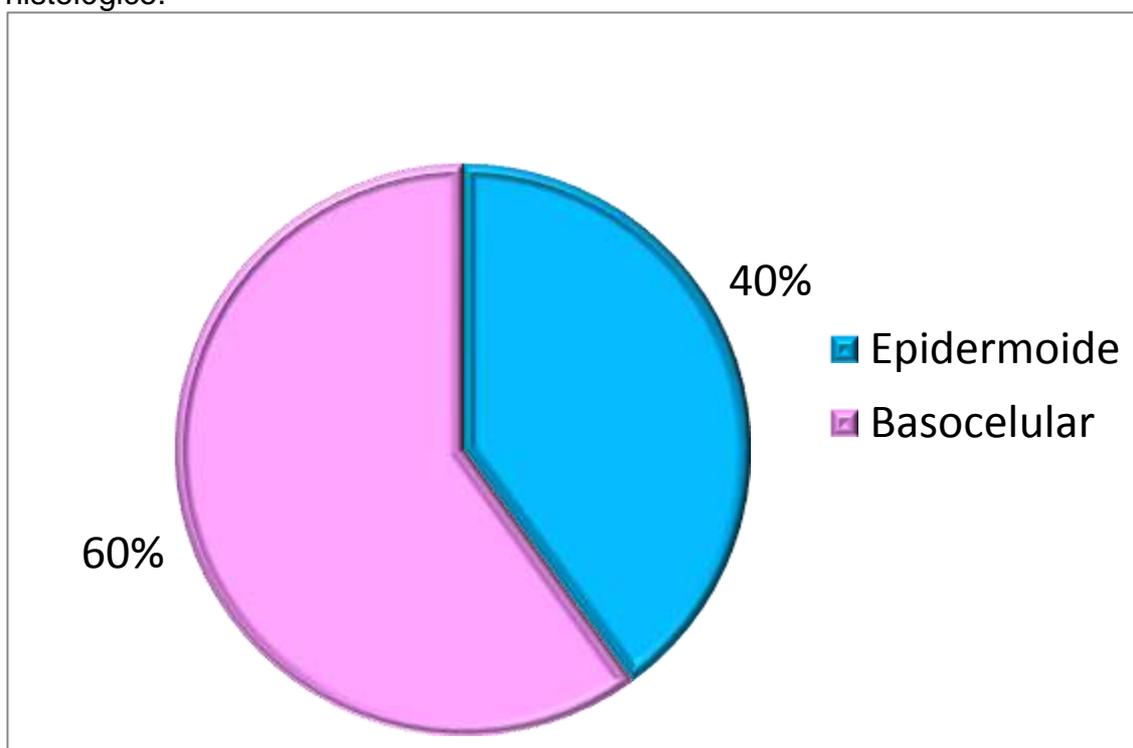
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acosta Medina DL, Bravo Hernández A, Ruíz Acosta D, Acosta Medina GM. Comportamiento del cáncer de piel en Güines y San José de las Lajas. Medimay [Internet]. 2014 [citado 2019 May 22]; 20(1). Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/179>
2. Uribe Bojanini E, Londoño García ÁM, Jiménez Calfat G, Sanabria Quiroga ÁE, Mejía Montoya ME. Carcinoma escamocelular de la piel de alto riesgo: definición, diagnóstico y manejo. Med CutanIberLat Am [Internet]. 2017 [citado 15 Sep 2019];45(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2017/mc171b.pdf>
3. GüémezGraniel MF, Plascencia Gómez A, Graniel Lavadores MJ, Dzul Rosado K. Epidemiología del cáncer de piel en el Centro Dermatológico de Yucatán durante 2012. DermatolRevMex [Internet]. 2015 [citado 15 Sep2019];59(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2015/rmd151c.pdf>
4. Hernández Zárate SI, Medina Bojórquez A, López Tello Santillán AL, Alcalá-Pérez D. Epidemiología del cáncer de piel en pacientes de la Clínica de Dermato-oncología del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. Estudio retrospectivo de los últimos ocho años. DermatolRevMex [Internet]. 2012 [citado 15 Sep 2019];56(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2012/rmd121e.pdf>
5. Arenas R. La piel. Atlas Dermatología Diagnóstico y Tratamiento. 5a ed. México: Editorial Mc Graw Hill Interamericana; 2012. p. 745-49.
6. Domínguez-Cherit, Judith, et al. "Características del carcinoma epidermoide cutáneo y riesgo para el desarrollo de recidivas con cirugía convencional y cirugía con transoperatorio tardío." *Cirugía y Cirujanos* 85.6 (2017): 499-503. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/312201210_Caracteristicas_del_carcinoma_epidermoide_cutaneo_y_riesgo_para_el_desarrollo_de_recidivas_con_cirugia_convencional_y_cirugia_con_transoperatorio_tardio

7. MINSAP. Anuario Estadístico. Ciudad de La Habana: Dirección Nacional de Estadística [Internet]. 2018. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019.pdf>
8. Baldomir Mesa T, García Gutiérrez M, Castillo Garcia R, Vergara Hidalgo M, Pérez Sorí Y. Estudio de variables pronósticas en el melanoma maligno [Internet]. Primer Congreso Virtual de Ciencias Morfológicas; 2012 [citado 20 Sep 2019]. Disponible en: <http://www.morfovirtual2012.sld.cu/index.php/morfovirtual/2012/paper/viewPaper/267/453>
9. Muro M. Factores inmunológicos y cáncer. ClinicalUniversity Hospital Virgen de la Arrixaca; 2007. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Manuel_Muro/publication/288982057_Factores_Inmunologicos_y_Cancer/links/5689005908ae1e63f1f8b864.pdf
10. Toro Ibacache MV, Manriquez Soto G, Suazo Galdamez I. Morfometría geométrica y el estudio de las formas biológicas: de la morfología descriptiva a la morfología cualitativa. Int J Morphol [Internet]. 2010 [citado 12 Sep 2019];28(4):[aprox. 12 p.]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071795022010000400001&script=sci_arttext&tlng=pt

Anexos

Figura 1. Distribución de biopsias de pacientes con CCNM según tipo histológico.



Fuente: Historia clínica

Tabla 1. Distribución de biopsias de pacientes con CCNM según márgenes de inflamación y tipo de carcinoma.

Márgenes de Inflamación	Carcinoma					
	Basocelular		Epidermoide		Total	
	No	%	No	%	No	%
Difusa	5	27,8	9	75,0	14	46,7
Focal	13	72,2	3	25,0	16	54,3
Total	18	100	12	100	30	100

Fuente: Historia clínica.

$\chi^2 = 6,45$

$p = 0,011$

Figura 2. Márgenes de la inflamación y clasificación histológica del carcinoma basocelular (Por ciento).

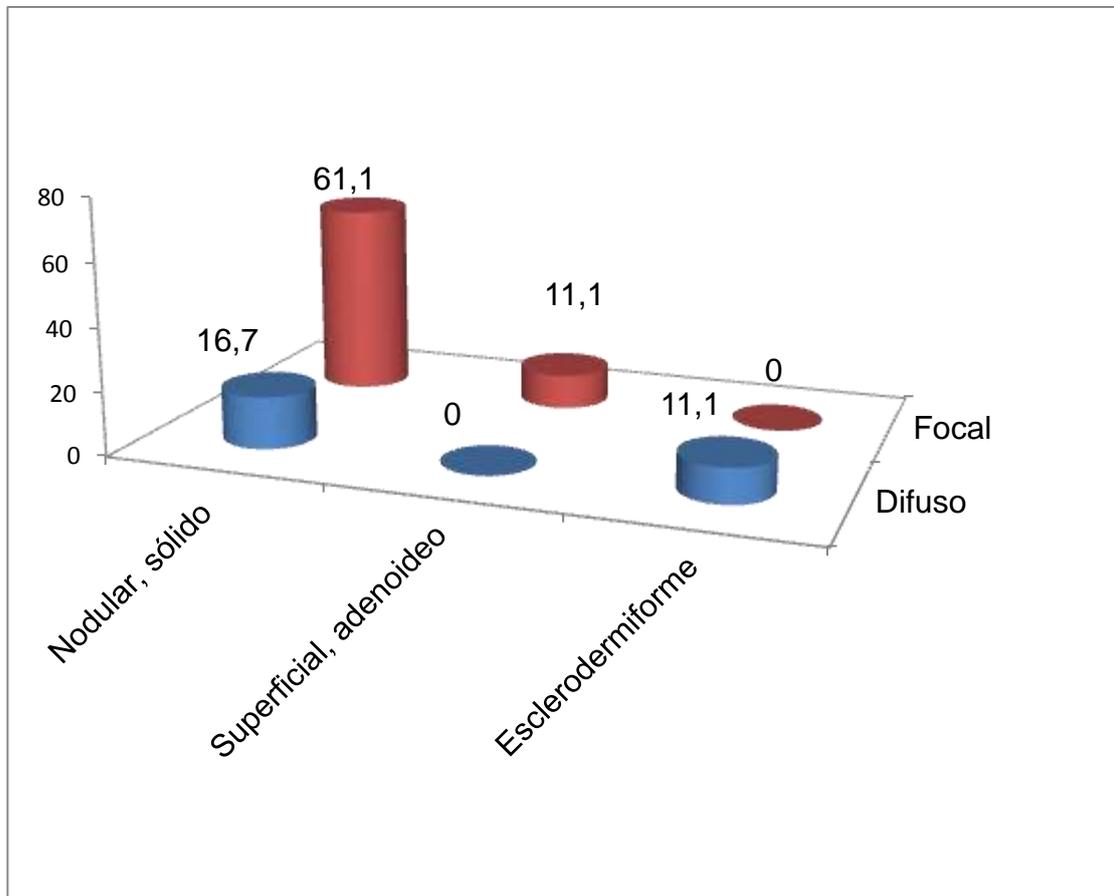
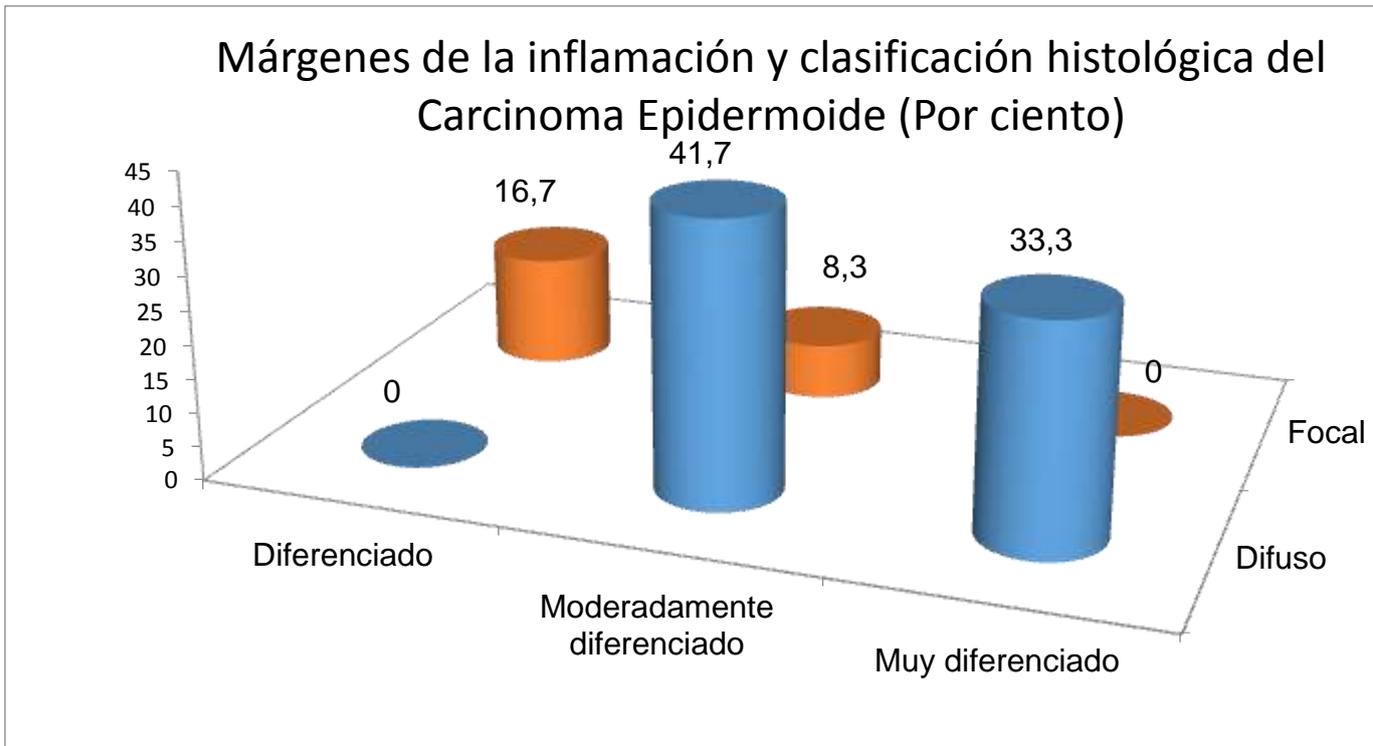


Figura 3.



Fuente: Historia clínica.

Tabla 2. Distribución de biopsias de pacientes con carcinoma de piel no melanoma según grado de infiltración y clasificación histológica del Carcinoma Basocelular.

Grado de Infiltración	Carcinoma Basocelular							
	Nodular, Sólido		Superficial, Adenoideo		Esclerodermiforme		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Ligero	4	22,2	2	11,1	0	0,0	6	33,3
Moderado	7	38,9	0	0,0	0	0,0	7	38,9
Severo	3	16,75	0	0,0	2	11,1		27,8
Total	14	77,8	2	11,1	2	11,1	18	100,0

Fuente: Historia clínica.

Tabla 3. Distribución de biopsias de pacientes con carcinoma de piel no melanoma según grado de infiltración y clasificación histológica del Carcinoma Epidermoide.

Grado de Infiltración	Carcinoma Epidermoide							
	Poco Diferenciado		Moderadamente Diferenciado		Muy Diferenciado		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Ligero	2	16,7	1	8,3	0	0,0	3	25,0
Moderado	0	0,0	3	25,0	0	0,0	3	25,0
Severo	0	0,0	2	16,7	4	33,3	6	50,0
Total	2	16,7	6	50,0	4	33,3	12	100,0

Fuente: Historia clínica.

Tabla 4. Distribución de biopsias de pacientes con CCNM según área de infiltrado peritumoral y tipo de carcinoma no melanoma.

Área de infiltrado peritumoral (micrómetros ²)	Carcinoma					
	Basocelular		Epidermoide		Total	
	No	%	No	%	No	%
39 000 – 640 642	13	72,2	6	50,0	19	63,3
640 642 – 1 241 642	4	22,2	4	33,3	8	26,7
1 241 642 – 1 842 642	1	5,6	1	8,3	2	6,7
1 842 642 – 2 443 642	0	0,0	1	8,3	1	3,3
Total	18	100	12	100	30	100
Áreas Promedio ± S	504022,83± 384040,619		909557,83± 619836,395		666236,83± 522512,275	

Fuente: Datos morfométricos del estudio.

Tabla 5. Distribución en biopsias de pacientes con cáncer de piel no melanoma según tipo de células y tipo de carcinoma no melanoma.

Tipo de células	Carcinoma					
	Basocelular		Epidermoide		Total	
	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%
Linfocitos	2545	79,0	1724	78,0	4269	78,6
Plasmocitos	248	7,7	211	9,6	459	8,4
Eosinófilos	372	11,5	262	11,9	634	11,7
Polimorfonucleares	0	0,0	8	0,4	8	0,1
Macrófagos	58	1,8	4	0,2	62	1,2
Total	3223	100	2209	100	5432	100
Tipo de células	Promedio±S		Promedio±S		Promedio±S	
Linfocitos	141,39±93,84		143,67±201,13		142,30±201,13	
Plasmocitos	13,78±15,12		17,58±29,67		15,30±21,71	
Eosinófilos	20,67±29,50		21,83±31,027		21,13±29,589	
Polimorfo			0,67±2,309		0,27±1,46	
Macrófagos	3,41±12,16		0,33±0,778		2,14±9,334	
Total	35,81± 69,22		36,82± 104,242		36,21± 84,648	

Fuente: Datos morfométricos del estudio.

