



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTA AL DIRECTOR

Diferenciación del queratoacantoma del carcinoma epidermoide cutáneo: ¿estamos perdiendo la batalla o perdiendo el norte? Comentario sobre *Tratamiento intralesional de queratoacantomas con metotrexato: serie de casos*

Differentiating Keratoacanthoma From Squamous Cell Carcinoma: Are We Losing the Battle or Our Bearings? — Comment on “Intralesional Methotrexate for Keratoacanthomas: A Case Series”

Sr. Director,

Hemos leído con gran interés el artículo *Tratamiento intralesional de queratoacantomas con metotrexato: serie de casos* de Silvestre Torner et al.¹, publicado en ACTAS Dermo-Sifiliográficas. Los autores de esta carta queremos compartir nuestras reflexiones sobre el manejo del queratoacantoma, con especial énfasis en su diagnóstico y tratamiento.

Desde su primera descripción por Sir Jonathan Hutchinson en 1888,² el queratoacantoma (QTA) ha sido un tumor cutáneo desafiante para patólogos y dermatólogos en términos de diagnóstico y manejo. El QTA no solo comparte similitudes morfológicas y clínicas con el carcinoma epidermoide cutáneo bien diferenciado (CEC)³, sino que además las controversias sobre el potencial maligno del QA alimentan el debate sobre si debe considerarse una entidad independiente o parte de un espectro en el que el QTA representaría la benignidad en un extremo y la malignidad del CEC en el otro⁴. Por este motivo, el QTA suele tratarse como el CEC y, en última instancia, se reseca con márgenes libres.

El diagnóstico del QTA se basa en 3 características clave²: una presentación clínica típica de un tumor crateriforme, un crecimiento rápido con un curso trifásico a lo largo de semanas o meses (proliferación, estabilización y regresión) y un análisis histopatológico de una muestra de biopsia suficientemente representativa. Sin embargo, el diagnóstico final y



la diferenciación frente al CEC pueden depender de características arquitecturales y citológicas sutiles que pueden dar lugar a interpretaciones subjetivas entre patólogos. De hecho, una encuesta realizada en 17 servicios de anatomía patológica de Gran Bretaña e Irlanda, que evaluaron un total de 11.718 muestras de biopsia codificadas como QTA o CEC, encontró una variabilidad extrema en sus diagnósticos finales, con proporciones que oscilaban entre 2,5:1 y 139:1 de CEC:QTA³.

En el campo de la inmunohistoquímica se han realizado varios intentos para identificar marcadores que ayuden a distinguir el QTA del CEC. La mayoría de ellos están relacionados con el infiltrado inflamatorio, los reguladores del ciclo celular (apoptosis y muerte celular), la proliferación celular, las proteínas de la superficie celular (relacionadas con la adhesión, la migración y la diferenciación) y la señalización celular². Aunque el estudio de estos marcadores ha aportado datos interesantes para comprender su patogenia, ninguno de ellos ha demostrado ser capaz de definir de forma reproducible el diagnóstico de QTA frente a CEC⁵. Esto no debería sorprender, ya que si existe una variabilidad considerable en los diagnósticos iniciales también debería existir un sesgo de clasificación en estos estudios, que podría haber llevado a atribuir los resultados a un diagnóstico u otro de manera errónea desde el principio.

En un mundo en el que la esperanza de vida sigue aumentando, cabe esperar un incremento de la incidencia de tumores relacionados con la edad, como el QTA y el CEC en la población anciana. Para evitar procedimientos invasivos como cirugías desfigurantes, las tendencias terapéuticas en esta población deberían cambiar y centrarse en encontrar un equilibrio entre los principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia⁶.

En este sentido empieza a existir mayor evidencia sobre la eficacia de procedimientos no invasivos en el tratamiento del QTA y del CEC⁷. La terapia intralesional con fármacos como el metotrexato y el 5-fluorouracilo ha mostrado buenos resultados no solo en el tratamiento curativo del QTA⁸, sino también en el tratamiento del CEC, reduciendo la necesidad de reconstrucciones quirúrgicas complejas⁹, e incluso alcanzando su curación¹⁰.

Aun así, quedan dudas por resolver acerca de los QTA que no responden al tratamiento intralesional: ¿se trataría en realidad de CEC? ¿Existe algún marcador que permitiera predecir su respuesta, independientemente del diagnóstico inicial? Aunque los marcadores inmunohistoquímicos han

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.08.010>

0001-7310/© 2023 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/>).

sido ampliamente estudiados como herramienta diagnóstica en el QTA y el CEC, no han sido evaluados como predictor de respuesta a la terapia intralesional independientemente del diagnóstico. Es más, esta evaluación precisa eliminaría el recurrente sesgo subjetivo de clasificación y serviría como herramienta práctica para la toma de decisiones terapéuticas en nuestra práctica clínica diaria.

Dar un nombre específico a un tumor puede no ser tan importante como predecir su comportamiento biológico. Quizá haya llegado el momento de aceptar que la batalla para distinguir el QTA del CEC pueda estar perdida. Quizá sea el momento de replantearnos nuestro enfoque y centrarnos en encontrar marcadores que predigan la respuesta del tumor a tratamientos no invasivos.

Bibliografía

1. Silvestre Torner N, Gruber Velasco F, Romero Jiménez B, Vargas Laguna E. Intralesional methotrexate for keratoacanthomas: A case series. Tratamiento intralesional de queratoacantomas con metotrexato: serie de casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2023;114:279–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2022.04.021>.
 2. Kwiek B, Schwartz RA. Keratoacanthoma (KA): An update and review. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:1220–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.11.033>.
 3. Carr RA, Houghton JP. Histopathologists' approach to keratoacanthoma: A multisite survey of regional variation in Great Britain and Ireland. *J Clin Pathol.* 2014;67:637–8, <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202255>.
 4. Mandrell JC, Santa Cruz D. Keratoacanthoma: Hyperplasia, benign neoplasm, or a type of squamous cell carcinoma? *Semin Diagn Pathol.* 2009;26:150–63, <http://dx.doi.org/10.1053/j.semmp.2009.09.003>.
 5. Nagarajan P. Differentiating keratoacanthoma from squamous cell carcinoma-In quest of the holy grail. *J Cutan Pathol.* 2020;47:418–20, <http://dx.doi.org/10.1111/cup.13640>.
 6. Ovatt AK, Hughley BB, McCammon S. Ethical considerations for elderly patients with cutaneous malignancy. *Otolaryngol Clin North Am.* 2021;54:415–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2020.11.013>.
 7. Kiss N, Avci P, Bánvölgyi A, Lőrincz K, Szakonyi J, Gyöngyösi N, et al. Intralesional therapy for the treatment of keratoacanthoma. *Dermatol Ther.* 2019;32:e12872.
 8. Bosch-Amate X, Mancinelli C, Morgado-Carrasco D. RF - Non-surgical Treatment of Keratoacanthomas FR - Tratamiento no quirúrgico de los queratoacantomas. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113:192–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2020.02.019>.
 9. Bergón-Sendín M, Pulido-Pérez A, Nieto-Benito LM, Barchino-Ortiz L, Díez-Sebastián J, Suárez-Fernández R. Effectiveness of neoadjuvant intralesional methotrexate in cutaneous squamous cell carcinoma: A prospective cohorts study. *Dermatol Ther.* 2022;35:e15233, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15233>.
 10. Gil-Lianes J, Morgado-Carrasco D. RF - Intralesional 5-Fluorouracil in the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer FR - Tratamiento intralesional del cáncer cutáneo no melanoma con 5-fluorouracilo. *Actas Dermosifiliogr.* 2023;114:255–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2021.07.029>.
- P. López Sanz^{a,*}, M. Fernández-Parrado^b
y E. Escario Travesedo^a
- ^a *Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España*
^b *Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: lopezsanzpablo@gmail.com
(P. López Sanz).