

survival, and pup body weights at exposure levels approximately 73 times the recommended dose of 5 mg twice daily, and approximately 36 times the maximum recommended dose of 10 mg twice daily (on an AUC basis at oral doses of 50 mg/kg/day in rats). There was no effect on behavioral and learning assessments, sexual maturation or the ability of the F1 generation rats to mate and produce viable F2 generation fetuses in rats at exposure levels approximately 17 times the recommended dose of 5 mg twice daily, and approximately 8.3 times the maximum recommended dose of 10 mg twice daily (on an AUC basis at oral doses of 10 mg/kg/day in rats).

Lactation

Risk Summary There are no data on the presence of tofacitinib in human milk, the effects on a breastfed infant, or the effects on milk production. Tofacitinib is present in the milk of lactating rats (*see Data*). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Given the serious adverse reactions seen in adults treated with XELJANZ/XELJANZ XR, such as increased risk of serious infections, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment and for at least 18 hours after the last dose of XELJANZ XR or 36 hours after the last dose of XELJANZ XR (approximately 6 elimination half-lives).

Data

Following administration of tofacitinib to lactating rats, concentrations of tofacitinib in milk over time paralleled those in serum, and were approximately 2 times higher in milk relative to maternal serum at all time points measured.

Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females In an animal reproduction study, tofacitinib at AUC multiples of 13 times the recommended dose of 5 mg twice daily and 6.3 times the maximum recommended dose of 10 mg twice daily demonstrated adverse embryo-fetal findings. However, there is uncertainty as to how these animal findings relate to females of reproductive potential treated with the recommended clinical dose. Consider pregnancy planning and prevention for females of reproductive potential.

Infertility

Females Based on findings in rats, treatment with XELJANZ/XELJANZ XR may result in reduced fertility in females of reproductive potential. It is not known if this effect is reversible.

Pediatric Use

The safety and effectiveness of XELJANZ/XELJANZ XR in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use

Of the 3315 patients who enrolled in rheumatoid arthritis Studies I to V, a total of 505 rheumatoid arthritis patients were 65 years of age and older, including 71 patients 75 years and older. The frequency of serious infection among XELJANZ-treated subjects 65 years of age and older was higher than among those under the age of 65.

Of the 1156 XELJANZ treated patients in the UC program, a total of 77 patients (7%) were 65 years of age or older. The number of patients aged 65 years and older was not sufficient to determine whether they responded differently from younger patients.

As there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used when treating the elderly.

Use in Diabetics

As there is a higher incidence of infection in diabetic population in general, caution should be used when treating patients with diabetes.

Renal Impairment

Moderate and Severe Impairment

XELJANZ-treated patients with moderate or severe renal impairment had greater tofacitinib blood concentrations than XELJANZ-treated patients with normal renal function. Therefore, dosage adjustment of XELJANZ is recommended in patients with moderate or severe renal impairment.

- Rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients with moderate or severe renal impairment receiving XELJANZ XR should switch to XELJANZ and adjust the dosage.

Mild impairment

No dosage adjustment is required in patients with mild renal impairment.

Hepatic Impairment

Severe Impairment

XELJANZ/XELJANZ XR has not been studied in patients with severe hepatic impairment; therefore, use of XELJANZ/XELJANZ XR in patients with severe hepatic impairment is not recommended.

Moderate Impairment

XELJANZ-treated patients with moderate hepatic impairment had greater tofacitinib blood concentration than XELJANZ-treated patients with normal hepatic function. Higher blood concentrations may increase the risk of some adverse reactions. Therefore, dosage adjustment of XELJANZ is recommended in patients with moderate hepatic impairment.

- Rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients receiving XELJANZ XR should switch to XELJANZ and adjust the dosage.

Mild Impairment

No dosage adjustment of XELJANZ/XELJANZ XR is required in patients with mild hepatic impairment.

Hepatitis B or C Serology

The safety and efficacy of XELJANZ/XELJANZ XR have not been studied in patients with positive hepatitis B virus or hepatitis C virus serology.

OVERDOSAGE

There is no specific antidote for overdose with XELJANZ/XELJANZ XR. In case of an overdose, it is recommended that the patient be monitored for signs and symptoms of adverse reactions.

This brief summary is based on XELJANZ®/XELJANZ® XR (tofacitinib) Prescribing Information LAB-0445-13.0

Issued: May 2018

 ©2018 Pfizer Inc. All rights reserved. May 2018

Carcinoma cutáneo de células escamosas

Luis Enrique IV Santaliz-Ruiz, MD



Néstor Sánchez, MD, FAAD

Profesor de Dermatología y Patología Escuela de Medicina, Universidad de Puerto Rico
Consultor, Hospital Menonita, Aibonito

Epidemiología

El carcinoma cutáneo de células escamosas (cCCE) es una neoplasia maligna que se origina en los queratinocitos de la epidermis.

Esta lesión representa entre 20% y el 50% de los cánceres de piel¹ y constituye el segundo más común de los cánceres no melanoma de la piel (CP-NM).

Su incidencia aumenta con la edad y afecta más a hombres que a mujeres.^{1,2} En promedio, el inicio de cCCE se da alrededor de los 65 años.

A pesar de que la mayoría se trata sin mayores complicaciones, algunos exhiben un comportamiento agresivo con un pobre pronóstico.^{1,2}

Su tasa de metástasis es de 2%-4%. En los Estados Unidos, se estima que anualmente surgen entre 200 000 y 400 000 nuevos casos y ocurren cerca de 3000 y 9000 muertes con relación a cCCE.^{2,3}

Factores de riesgo para desarrollar cCCE

1) Exposición a la luz solar. Constituye el factor de riesgo ambiental más importante, especialmente durante la niñez y la adolescencia. Esto es más marcado en individuos de tez blanca (tipo Fitzpatrick I-III). Pero, en personas de tez oscura también

puede ocurrir cCCE, incluso en áreas protegidas del sol y en lesiones con inflamación crónica;^{1,2}

- 2) Cámaras de bronceado. Aumentan el riesgo de desarrollar cCCE (riesgo relativo 2.02), particularmente si se utilizan temprano en la vida;⁴
- 3) Radiación ionizante o radioterapia. Los pacientes irradiados por cánceres distintos al CP-NM pueden desarrollar cCCE agresivo con altas tasas de recurrencia y hasta 10%-30% de metástasis;¹
- 4) Inmunosupresión. El compromiso inmunológico en pacientes recipientes de trasplantes de órganos eleva 250 veces el riesgo para sufrir cCCE.^{1,5} Los pacientes de VIH exhiben 2.6 veces el riesgo de padecer cCCE que los individuos seronegativos.⁶
- 5) Virus del papiloma humano (VPH). Las cepas de alto riesgo oncogénico de VPH 16 y 18 se han asociado a cCCE periungual y anogenital;¹
- 6) Genética. Hay síndromes genéticos con propensión a desarrollar cCCE (xeroderma pigmentosum, albinismo oculo-cutáneo, disqueratosis congénita, epidermodisplasia verruciforme, entre otros).⁷

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los cCCE ocurren en la zona de piel expuesta al sol: cuero cabelludo en personas calvas, cara, orejas, cuello, dorso de antebrazos, manos y área pretibial. Pueden suceder en cicatrices de quemaduras y úlceras crónicas que no sanan (úlceras de Marjolin). Típicamente las lesiones de cCCE ocurren como una pápula/placa o nódulo queratósico con base eritematosa.

Algunas veces surgen de lesiones precancerosas –queratosis actínicas– que en el examen físico se manifiestan como pápulas o placas escamosas finas y superficiales.⁸

Diagnóstico e histopatología

El examen físico de una lesión a simple vista ayuda a encontrar las características clásicas de cCCE, como las pápulas/placas o nódulo queratósicos y la base eritematosa.⁸ Sin embargo, la biopsia de afeitada, sacabocado o excisional es la manera de establecer el diagnóstico definitivo.² Es importante palpar la región local de nódulos para explorar la presencia de linfadenopatía.²

Histológicamente, los cCCE exhiben queratinocitos atípicos que ocupan todos los estratos de la epidermis y/o se extienden a la dermis. Aquellos bien diferenciados muestran queratinización prominente caracterizada por la formación de perlas de queratina. Los no diferenciados presentan desorganización, poca o ninguna madurez de los queratinocitos y escasez o falta de queratinización.⁸

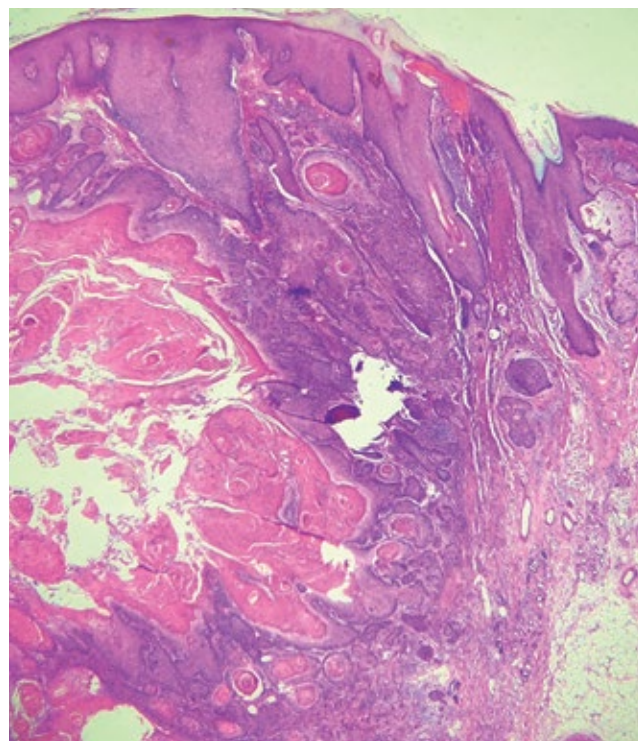


Figura: cCCE invasivo. Queratinocitos atípicos se extienden a la dermis. Perlas de queratina se observan en cCCE diferenciados.

Factores asociados con la recurrencia local y la metástasis

- 1) Diámetro del tumor sobre 2.0 cm es el factor más altamente asociado a mortalidad específica por cCCE con 19 veces más mortalidad en comparación con lesiones de menos de 2.0 cm;¹
- 2) Bordes pobremente definidos;⁹
- 3) Profundidad mayor a 2 mm o que se extienda más allá de la grasa subcutánea; esta es la característica más altamente asociada a la recurrencia y la metástasis nodal;¹
- 4) Invasión perineural de nervios con calibre sobre 0.1 mm se asocia a una mayor posibilidad de metástasis nodal, recurrencia y mortalidad específica;^{1,9}
- 5) Síntomas neurológicos;⁹
- 6) Compromiso vascular o linfático;⁹
- 7) Diferenciación histológica. Los subtipos con pobre diferenciación como, por ejemplo, cCCE acantolítico, adenoescamoso, desmoplásico y metaplásico tienen un pronóstico muy pobre, que alcanza el triple del riesgo de recurrencia y el doble de metástasis en comparación con los bien diferenciados.^{1,9}
- 8) Recurrencia: los cCCE recurrentes ostentan peor pronóstico con aumento en el riesgo de metástasis loco-regional y distante;^{1,9}
- 9) cCCE que surjan en procesos cicatriciales como úlceras crónicas, quemaduras, lupus eritematoso discoide y dermatitis por irradiación tienen 26% de riesgo para metastatizar;^{1,9}
- 10) Localización. La parte central de la cara, párpados, zona periorbital, cejas, cienes, nariz, labios, mentón, mandíbula, orejas, área pre y postauricular, genitales, manos y pies constituyen zonas con mayor riesgo para cCCE, independiente de su diámetro;^{2,9}
- 11) Inmunosupresión;^{1,2}
- 12) Irradiación previa en el lugar de la lesión; y⁹
- 13) Crecimiento rápido o agresivo.⁹

Tratamiento

La meta del tratamiento contra el cCCE es remover completamente el tumor, mientras se preserva el aspecto cosmético y la función del lugar anatómico.

Determinar la alternativa más apropiada para el tratamiento depende en gran medida de la localización de la lesión, el riesgo de recurrencia, las características

histopatológicas y clínicas del crecimiento agresivo, así como la preferencia del paciente, luego de una decisión informada acerca de los métodos disponibles y su efectividad. Las técnicas quirúrgicas son las más eficaces en lograr tal cometido y, por ende, alcanzar las tasas más altas de curación.^{2,9}

En los casos de cCCE *in situ*, se pueden considerar las terapias tópicas como el imiquimod 5%, 5-fluorouracil, la terapia fotodinámica o la criocirugía vigorosa. Sin embargo, sus tasas de curación son inferiores y la recurrencia es mayor a las que se obtienen con el tratamiento quirúrgico.⁹

Ahora bien, las guías de la Academia Americana de Dermatología desalientan el uso de terapias tópicas para cCCE invasivo. Solo ponderan la criocirugía en casos localizados de bajo riesgo, en cuyas circunstancias la cirugía o la radioterapia (XRT) resulten contraindicadas o imprácticas.²


Las guías 2019 de *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* actualizadas en 2018 recomiendan que los cCCE locales de bajo riesgo deben tratarse mediante escisión quirúrgica (EQ) con 4-6 mm de márgenes o por curetaje y electrodisecación (CED) si la lesión se sitúa fuera de las áreas anatómicas con vello terminal, o con radioterapia en quienes no sean candidatos apropiados para cirugía.⁹

La cirugía micrográfica de Mohs (CMM) se reserva para lesiones locales de alto riesgo, recurrentes o en circunstancias donde la preservación de tejido es determinante para la cosmética.^{2,9} En aquellos pacientes con cCCE locales de alto riesgo que sean pobres candidatos quirúrgicos, la XRT es la opción de tratamiento primario.^{2,9}

Los pacientes con compromiso de nódulos linfáticos o metástasis a distancia deben ser tratados con cirugía del tumor primario, linfadenectomía y/o radioterapia y/o quimioterapia adyuvante con cisplatino, 5-fluorouracil y/o inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidermal (cetuximab, panitumumab, etc.) o inhibidores del receptor 1 de muerte celular programada (pembrolizumab) siempre y cuando sea posible. Si la cirugía está contraindicada en un paciente con metástasis locoregional o distante, se recurre a la radioterapia y la quimioterapia. Estos casos

avanzados deben ser consultados y manejados por un equipo multidisciplinario de dermatólogos, cirujanos, oncólogos y radiólogos.^{2,9}

Comentario

El carcinoma cutáneo de células escamosas es una lesión dermatológica maligna relativamente común que requiere una evaluación minuciosa y un diagnóstico preciso para poder tomar la mejor decisión terapéutica. Esto es sumamente importante, en especial en los casos más complejos, a pesar de que la mayoría de los casos se tratan sin mayores complicaciones. 

Referencias

- 1) Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):237-247.
- 2) Alam M et. al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):560-578.
- 3) Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(6):957-966.
- 4) Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345: e5909.
- 5) Santaliz-Ruiz, L.E. IV; Sánchez N. Carcinoma de células basales; un problema dermatológico frecuente con algunos factores de riesgo que se pueden evitar. *Galenus.* 2018;71(4):41-42.
- 6) Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM, Quesenberry CP Jr., Engels EA, Asgari MM. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(5):350-360.
- 7) Jaju PD, Ransohoff KJ, Tang JY, Sarin KY. Familial skin cancer syndromes: Increased risk of nonmelanotic skin cancers and extracutaneous tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(3):437-451.
- 8) Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer.* 2011; 2011:210813.
- 9) National Comprehensive Cancer Network. (2018). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Melanoma Skin Cancer, Squamous Cell Carcinoma. Version 1.2019. Accedido en línea el 17 de septiembre de 2018. <http://www.nccn.org>