



Universidad
Zaragoza



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE GRADO

ESTUDIO RETROSPECTIVO SOBRE EL
CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTÁNEO:
HACIA DÓNDE VAMOS

RETROSPECTIVE STUDY ON CUTANEOUS
SQUAMOUS CELL CARCINOMA:
WHERE ARE WE GOING?

Autor

Marta Cardenal Espinosa

Directores

Yolanda Gilaberte Calzada, Adrián Diago Irache

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina, Dermatología y Psiquiatría

2023-2024

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
1. Incidencia y epidemiología	4
2. Carcinoma epidermoide cutáneo in situ e infiltrante	6
Factores histológicos y estadiaje	7
3.	7
4. Estudio ganglionar y estudio de extensión	10
5. Tratamiento	11
OBJETIVOS	14
1. Objetivo principal.....	14
2. Objetivo secundario.....	14
MATERIALES Y MÉTODOS	15
1. Diseño	15
2. Sujetos de Estudio	15
3. Variables recogidas y analizadas	15
4. Análisis estadístico	16
5. Consideraciones éticas	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	23
LIMITACIONES.....	28
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	30
ANEXO: DICTAMEN CEICA	34

RESUMEN

El carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) es el segundo tumor cutáneo más común. Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, sobre todo en Europa.

Este estudio llevado a cabo en el Hospital Miguel Servet durante el año 2023 determino el número de CEC tratados quirúrgicamente en 448 casos, de los cuales se describen las características epidemiológicas y anatomopatológicas fundamentales del CEC in situ y el infiltrante, así como se analizan los factores de riesgo para que sea considerado de alto riesgo.

Se identificó una mayor incidencia en hombres (60.9%) en comparación con mujeres (39.1%), con una edad promedio al momento del diagnóstico de 80.95 años y una prevalencia destacada en pacientes de 85 años o más. La localización predominante de los tumores fue en la región de la cabeza, cuello y cara (69.9%). Además, se evidenció que el 53.3% de los casos no avanzaron más allá del estado de carcinoma in situ (enfermedad de Bowen), mientras que el 46.7% ya se encontraban en estado infiltrante de CEC al momento del diagnóstico.

Se compararon los casos de enfermedad de Bowen y los de CEC infiltrante, así como entre los CEC considerados de alto riesgo y los de bajo riesgo y se encontraron disparidades significativas en varios aspectos. Los casos de CEC infiltrante eran más comunes en hombres y en la localización de cabeza y cuello. En relación con los casos de CEC de alto riesgo, se observó que presentaban un diámetro tumoral mayor, una profundidad de invasión más pronunciada y una mayor incidencia de invasión perineural y linfovascular en comparación con los casos de bajo riesgo y márgenes quirúrgicos afectados a la hora de extirparse.

Este estudio concuerda con la literatura y subraya la importancia de comprender las características clínicas y patológicas del CEC y CECAR para mejorar su diagnóstico y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: carcinoma epidermoide cutáneo, infiltrante, enfermedad de Bowen, de alto riesgo, Hospital Universitario Miguel Servet, factores de riesgo

ABSTRACT

Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) is the second most common skin tumor. Its incidence has increased in recent decades, especially in Europe.

The study carried out at Miguel Servet Hospital during the year 2023 examined Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (SCC) in 448 cases, describing the epidemiological and anatomopathological characteristics of both in situ and invasive SCC, as well as analyzing the risk factors for considering it high-risk.

A higher incidence was identified in men (60.9%) compared to women (39.1%), with an average age at diagnosis of 80.95 years and a notable prevalence in patients aged 85 years or older. The predominant location of tumors was in the head, neck, and face region (69.9%). Additionally, it was evident that 53.3% of cases did not progress beyond the carcinoma in situ stage (Bowen's disease), while 46.7% were already in the infiltrating SCC stage at the time of diagnosis.

Cases of Bowen's disease were compared with infiltrating SCC cases, as well as between high-risk SCC and low-risk SCC, revealing significant disparities in various aspects. Infiltrating SCC cases were more common in men and in the head and neck region. Regarding high-risk SCC cases, it was observed that they presented a larger tumor diameter, more pronounced depth of invasion, and a higher incidence of perineural and lymphovascular invasion compared to low-risk cases, as well as affected surgical margins at the time of excision.

This study aligns with the literature and underscores the importance of understanding the clinical and pathological characteristics of SCC and high-risk SCC for improving diagnosis and treatment.

KEYWORDS: cutaneous squamous cell carcinoma, infiltrating, Bowen's disease, high-risk, Miguel Servet University Hospital, risk factors

INTRODUCCIÓN

El carcinoma epidermoide cutáneo (CEC), también conocido como carcinoma de células escamosas cutáneo, se desarrolla a partir de una proliferación anormal de los queratinocitos epidérmicos. Es la segunda neoplasia más frecuente, siendo la incidencia en la población general de un 10% a lo largo de la vida, cifra que va en aumento. Este tipo de cáncer tiene la capacidad de penetrar más allá de la capa superior de la piel, conocida como unión dermo-epidérmica, y puede diseminarse a otras partes del cuerpo, especialmente a los ganglios linfáticos cercanos, adquiriendo gran potencial metastásico^(1, 2).

1. Incidencia y epidemiología

En las últimas tres décadas, se ha observado un aumento significativo en el número de casos de carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) en países europeos, con un aumento estimado entre el 50 y el 300%. Se prevé que, en los próximos años, la incidencia del CEC duplique la tasa actual⁽³⁾. Este aumento puede atribuirse tanto a una detección precoz mejorada como a un aumento real en la incidencia. Sin embargo, varios estudios han demostrado que incluso al excluir los casos de CEC in situ, también llamado Bowen, el incremento en la incidencia persiste. Múltiples informes europeos y estadounidenses sugieren que estamos en medio de una epidemia⁽⁴⁾.

Aunque no se dispone de datos precisos sobre la incidencia real del CEC, se estima que el riesgo de desarrollar esta enfermedad a lo largo de la vida es del 7% al 11% en la población caucásica, con tasas ligeramente más altas en hombres (del 9% al 14%) que en mujeres (del 4% al 9%)⁽⁴⁾

En el caso específico de España, en 2016 se realizó un estudio que incluyó 32 estudios acerca de la incidencia y mortalidad del cáncer de piel en España que se llevó a cabo por la Fundación de la Academia Española de Dermatología y Venereología (FAEDV) en el marco del Libro Blanco del Cáncer de Piel. Las tasas de incidencia estiman alrededor de 38,16 casos por cada 100.000 habitantes al año. Sin embargo, es importante destacar que actualmente no existen registros exhaustivos que permitan una estimación precisa

de la incidencia real en el país. A pesar de ello, la incidencia en España parece ser ligeramente más elevada que la registrada en otros países de Europa⁽⁵⁾.

Aunque la supervivencia a 10 años después de la cirugía para el carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) es alta, superando el 90%, que el riesgo de metástasis ganglionares sea del 3,5% y la mortalidad global ronde el 2%, sigue siendo un problema de salud relevante debido a su frecuencia y su impacto en la mortalidad. A pesar de estas cifras alentadoras, el CEC es la segunda causa de muerte por cáncer de piel después del melanoma. Es responsable de la mayoría de las muertes por cáncer de piel en personas mayores de 85 años y en ciertas regiones de Estados Unidos, su tasa de mortalidad es comparable a la de otros tipos de cáncer como los carcinomas renales, orofaríngeos o melanomas. Sin embargo, existen pruebas de que la mortalidad por carcinoma no melanocítico se mantendrá estable o incluso disminuirá ⁽⁴⁾.

Existen una serie de factores de riesgo que favorecen el desarrollo de este tumor. Por un lado, se encuentran factores ambientales, siendo la radiación ultravioleta prolongada y acumulada la principal causa del carcinoma epidermoide cutáneo. Las radiaciones ionizantes, el alquitrán, así como el VPH (en la región genital y en las manos) también se han visto relacionados ^(3,6).

Por otro lado, los factores individuales también juegan un papel importante como la etnia, los fototipos claros, la edad avanzada, el sexo (siendo mayor la incidencia en varones), trastornos inflamatorios crónicos (las cicatrices, las úlceras de crecimiento lento, las quemaduras y la dermatitis crónica, el liquen plano erosivo, poroqueratosis...) o fármacos (como el voriconazol, la hidroclorotiazida, hidroxiurea...)⁽⁶⁾.

La inmunosupresión juega un papel también importante. Los trasplantados de órgano aumentan el riesgo x65. Los linfomas linfocíticos de célula pequeña también tienen mayor riesgo y la recurrencia de estos tumores en estos pacientes es mucho mayor a los 5 años, 39% vs 15% y la mortalidad asciende al 5% ⁽⁶⁾.

Por último, ciertos síndromes genéticos como por ejemplo el albinismo y epidermólisis ampullosa distrófica recesiva hace que estos individuos tengan una mayor probabilidad de padecer este tipo de cáncer ⁽⁶⁾.

El carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) suele manifestarse en áreas de la piel expuestas a la luz solar, como la cara, la cabeza, el cuello, los antebrazos y el dorso de las manos. Hay localizaciones, que, no obstante, tienen mayor riesgo de desarrollar CECAR, como es el oído externo, el labio inferior, regiones anogenitales, plantares y la cavidad bucal. En las áreas expuestas al sol, es común que se desarrolle a partir de lesiones precursoras como la queratosis actínica y la enfermedad de Bowen ^(2,3,6).

2. Carcinoma epidermoide cutáneo in situ e infiltrante

El carcinoma epidermoide cutáneo puede ser in situ o infiltrante. El carcinoma epidermoide cutáneo in situ cutáneo se denomina enfermedad de Bowen, que suele ser precursor del CEC propiamente dicho. Su incidencia en caucásicos es muy variable y apenas hay estudios sobre ello. Suele presentarse como una placa eritematosa, bien delimitada y escamosa, generalmente es pigmentada, mal definida y plana. Es una lesión única, asintomática y fija. La incidencia aumenta a los 70 años ⁽⁷⁾.

El infiltrante, dependiendo de sus características, puede ser de bajo riesgo o de alto riesgo. Si no cumple los criterios de alto riesgo, la tasa de recidiva estimada es del 5,4% y con una exéresis simple (con márgenes de 4 mm) se consigue una curación del 95% de los casos. Por el contrario, el CEC de alto riesgo (CECAR) tiene el riesgo aumentado de recaída tumoral (10-47,2%), de diseminación a ganglios linfáticos o a distancia (11-47,3%) y de muerte por progresión de enfermedad ⁽⁶⁾.

Su desarrollo y evolución suele implicar una serie de etapas, comenzando con las lesiones preinvasivas como la queratosis actínica y la enfermedad de Bowen. Se estima que la queratosis actínica tiene una tasa de progresión anual hacia formas invasivas que varía entre un 0,025% y un 20%. Otras lesiones precursoras no invasivas incluyen la papulosis bowenoide, que está mayormente asociada con el virus herpes simple 16, y la

eritroplasia de Queyrat, que es una variante de la enfermedad de Bowen localizada en el glande.

3. Factores histológicos y estadiaje

Para estadificar el carcinoma epidermoide cutáneo en bajo o alto riesgo se tienen en cuenta distintos factores de riesgo que se reúnen en dos sistemas distintos, el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y Brighams Woman Hospital (BWH). Este último ha demostrado mejor capacidad de estratificación, mayor especificidad y valor predictivo positivo (VPP) en casos metastásicos y fallecimiento por enfermedad ⁽⁸⁾.

Los factores histológicos que definen el pronóstico del carcinoma epidermoide cutáneo son ^(3,6,8):

- **Tamaño tumoral.** Existen 3 grupos de riesgo: ≤ 2 cm bajo riesgo, 2-5 cm riesgo intermedio con ganglios positivos alrededor del 7% y alto riesgo ≥ 5 cm con 20% de ganglios positivos.

Es cierto que numerosos estudios consideran que un tamaño horizontal de 2 cm es el punto de corte para un mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos. Un tamaño menor, ejercería un efecto protector, lo que significa que no habría riesgo de metástasis a distancia en pacientes inmunocompetentes con un diámetro tumoral inferior a 2 cm. Es por lo que la BWH considera 2 cm como límite para factor de riesgo, mientras que la AJCC considera 4cm.

- **Espesor tumoral (BRESLOW).** Es el factor predictivo independiente más importante en la metástasis del tumor. Existen 3 grupos de riesgo: ≤ 2 mm (bajo riesgo), 2-6 mm (riesgo intermedio) y ≥ 6 mm (alto riesgo, con un 16% de positividad en los ganglios linfáticos de los pacientes). Si el tejido celular subcutáneo (TCS) se encuentra invadido también se considera de alto riesgo. La AJCC considera invasión profunda más de 6 mm o que llegue al TCS. En la BWH se tiene en cuenta la invasión del TCS.

- **Invasión perineural.** La invasión perineural (IPN) es crucial no solo debido al riesgo de recaída local, sino también por la diseminación a lo largo de nervios craneales, especialmente el facial y el trigémino. Además, su presencia de IPN se correlaciona con una supervivencia menor a 3 años en pacientes con CEC (64% en pacientes con IPN frente a 91% en los que no la presentan).

Puede ser incidental (hallazgo histológico) o ser clínica (sintomática o radiológica). Esta última se asocia a un riesgo mayor de recaída local y de mayor riesgo de mortalidad (30%). Los síntomas incluyen dolor a la palpación, parestesia regional y dolor agudo intermitente o punzante.

La IPN incidental se considera factor de alto riesgo cuando afecta a nervios de más de $\geq 0,1$ mm calibre o $< 0,1$ mm calibre en TCS (o más allá de dermis). La afectación de múltiples nervios, independientemente del calibre también se considera factor histológico de alto riesgo.

- **Afectación ósea.** Indica alto riesgo de recurrencia local, así como alto riesgo de extensión a los ganglios linfáticos y condiciona t dificulta el tratamiento. En la AJCC la erosión ósea y su invasión son consideradas como CECAR.
- **Diferenciación tumoral.** El grado de diferenciación tumoral es otro factor pronóstico importante en el CEC. Existe la clasificación de Broders en la que existen grados de diferenciación (I: bien diferenciado II: moderadamente diferenciado III/IV: pobremente diferenciado). La mala diferenciación es sinónimo de mal pronóstico con ausencia de queratinización y una morfología fusiforme. La diseminación a ganglios linfáticos en Broders I es 12% vs Broders III/IV 44%. Por último, ciertos subtipos histológicos de CEC (sarcomatoide o fusocelular, basaloide, adenoescamoso) deben considerarse un factor de riesgo en combinación con la diferenciación tumoral. Así como la presencia de desmoplasia, la invasión linfovascular y el *budding* tumoral.

En función de estos factores de riesgo anteriormente definidos, la 8ª edición del sistema de estadificación del AJCC define los grupos de riesgo en los siguientes ^(3,6,9):

T1: Hasta 2cm de diámetro mayor

T2: Tumor \geq 2 cm, pero < de 4 cm de diámetro

T3:

- Tumor \geq 4 cm de diámetro mayor
- mínima erosión del hueso
- invasión perineural
- invasión profunda (>6 mm de espesor o que invade más allá del tejido celular subcutáneo)

T4:

- T4a: Tumor con afectación ósea extensa cortical o medula
- T4b: invasión de la base del cráneo o invasión a través del foramen de la base del cráneo

El otro sistema de estadificación, el BWH, tiene en cuenta los siguientes factores de riesgo ^(3,6):

- Diámetro de 2cm o más
- Pobre grado de diferenciación
- Invasión perineural igual o más de 0,1 mm de diámetro
- Invasión del tejido celular subcutáneo (la invasión ósea lo clasifica con tumor T3 directamente)

Por lo que se clasifica de la siguiente manera:

T1: sin factores de riesgo

T2a: 1 factor de riesgo

T2b: 2 o 3 factores de riesgo

T3: 4 o más factores de riesgo

En definitiva, para que sea definido como CEC de alto riesgo debe tener al menos dos factores de mal pronóstico (tabla 1), Sin embargo, es importante tener en cuenta que cada factor pronóstico tiene su propio nivel de relevancia, y se ha demostrado que la combinación de varios factores aumenta el riesgo más que la presencia individual de

cada uno⁽¹⁰⁾. Teniendo en cuenta los sistemas de estadificación anteriormente descritos, se definiría como aquel T3/T4 según el sistema AJCC-8 o T2b/T3 según el BWH.

CLINICOS	ALTO RIESGO
Tamaño	<20 mm
Localización	Oreja, labio inferior, sien
Recurrencia	Si
Bordes	Mal definidos
Inmunodepresión	Si
Crecimiento	Rápido
Clínica	Dolor, parestesias

HISTOPATOLÓGICOS	
Espesor	>6 mm
Invasión	Tejido celular subcutáneo
Grado de diferenciación	Pobre
Invasión perineural	Si
Subtipo	Desmoplásico, adenoescamoso

TABLA 1. Factores de mal pronóstico en el carcinoma epidermoide cutáneo ⁽³⁾.

4. Estudio ganglionar y estudio de extensión

Tras ser definido de alto riesgo, siempre habrá que realizar un estudio ganglionar, ya que el 5% de los CEC pueden dar lugar a metástasis⁽¹¹⁾. Se extiende inicialmente a nivel regional hacia la piel circundante y los ganglios linfáticos, glándula parótida y, finalmente, a los órganos cercanos, siendo el hueso, el cerebro, los pulmones, el hígado y la piel las localizaciones más frecuentes. Un estudio realizado en Inglaterra en 2013 realizó un seguimiento de los pacientes durante casi un año y medio y de los pacientes con CEC, el 1,1% de las mujeres y el 2,4% de los hombres desarrollaron metástasis. Más del 90% de los carcinomas epidermoides cutáneos metastásicos se desarrollaron en los 3 años siguientes⁽¹²⁾.

Aquellos CECAR que se estadifican como T2b según el BWH el 21% tienen ganglios positivos al diagnóstico y la biopsia del ganglio centinela demuestra un 34,7% de positividad. Si las adenopatías son palpables deberíamos realizar una PAAF/BAG o una

extirpación quirúrgica. Por otro lado, si no son palpables habrá que realizar una ecografía y si el territorio ganglionar no es accesible habrá que realizar un TAC ⁽⁶⁾.

No hay consenso sobre la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BGC) en pacientes con carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) de alto riesgo, aunque algunos autores la recomiendan plantear. Esta técnica permite evitar linfadenectomías profilácticas innecesarias y detectar micrometástasis, lo que facilitaría un tratamiento temprano. La BGC tiene menos morbilidad que la linfadenectomía, pero faltan estudios prospectivos comparativos para determinar su impacto en la supervivencia ⁽¹³⁾. En un estudio realizado por *M.J. Veness (2005)* se observó que hasta en un 24% de pacientes sin evidencia de adenopatías clínicamente en los que se realizó linfadenectomía profiláctica presentaban metástasis locales ⁽¹⁴⁾.

Tras el estudio ganglionar, habrá que realizar el estudio de extensión con las correspondientes pruebas complementarias que en función de la localización del tumor habrá que elegir entre TAC y RM. Por lo general habrá que solicitarlas cuando haya tumor en el plano óseo. Para estudiar las orbitas, la parótida y la invasión perineural es mejor la RM y aunque no muestre buena imagen del hueso, es mejor para saber si el hueso está afectado o no. Para el estudio de la invasión ósea existe controversia, ya que ambas pruebas tienen una utilidad similar ^(3,6).

5. Tratamiento

En la práctica clínica, además del carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo y el metastásico, tenemos el localmente avanzado. Se define como aquel que no se puede curar con cirugía, radioterapia o el tratamiento combinado de ambos. Los pacientes con carcinoma epidermoide cutáneo localmente avanzado tienen mal pronóstico con el tratamiento sistémico convencional ⁽³⁾. Existen varios ensayos con fármacos anti-PD1, como el Cemiplimab, realizados en centros médicos de Australia, EE. UU. y Alemania. Cemiplimab demostró actividad antitumoral y un perfil de seguridad aceptable en pacientes con carcinoma cutáneo de células escamosas localmente avanzado para los que no existía un tratamiento estándar ampliamente aceptado ⁽¹⁵⁾. Se consideran que no son candidatos a la cirugía aquellos pacientes con recaída tras 2 o más intervenciones

y que por la localización del tumor el tratamiento quirúrgico no sea posible. Algunos escenarios posibles son la invasión ósea, la invasión perineural y la invasión de la órbita⁽²⁾.

La cirugía es la piedra angular del tratamiento del CEC, y a veces también se implementa la radioterapia. Sin embargo, un subconjunto de pacientes, aquellos con CEC localmente avanzado y metastásico puede beneficiarse de tratamientos sistémicos⁽²⁾.

En el caso de tumores de bajo grado, se recomienda un margen de seguridad de entre 4 y 10 mm. Para los tumores de alto grado, la técnica de Mohs se establece como la elección primaria. En situaciones donde esta técnica no sea factible, se sugiere una resección con un margen de un centímetro. Estudios han demostrado que las tasas de recurrencia local son significativamente menores con la técnica de Mohs (2,9%) en comparación con la cirugía convencional (47%). El porcentaje de metástasis ganglionares también se reduce al 4,8%, así como la mortalidad, al 1,1%⁽¹⁶⁾.

La radioterapia se reserva para casos selectos, especialmente cuando el paciente no es apto para cirugía, en casos de tumores no resecables o en pacientes inoperables. Cuando las pruebas de imagen revelan invasión perineural intracraneal o diseminación perineural, la lesión puede considerarse no resecable. Si tras la cirugía los márgenes quirúrgicos siguen siendo positivos también habrá que dar RT adyuvante. La radioterapia se emplea principalmente como tratamiento de primera línea con intención curativa, como complemento a la cirugía y como tratamiento paliativo en casos avanzados⁽¹⁶⁾.

Actualmente, los quimioterápicos han mejorado la supervivencia en pacientes con carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) de alto riesgo o localmente avanzados.

Otros fármacos que presentan buenos datos son los que actúan por la vía de bloqueo del EGFR, un receptor expresado en el 80% de los CEC y en el 100% de los metastásicos. Cetuximab, actúa por esta vía y se han observado resultados positivos con su utilización

solo o en asociación a 5-fluoruracilo y cisplatino, y ha demostrado mejorar el pronóstico en pacientes con CEC localmente avanzado, asociado o no a radioterapia ^(17,18).

La alta carga mutacional de este tumor y el mayor riesgo de CEC en pacientes inmunodeprimidos han aumentado la posibilidad de usar la inmunoterapia. Los anti PD-1 han demostrado unas tasas de respuesta del 50%, siendo parciales la mayoría. El cemiplimab aprobado en 2018 suele ser la opción preferida ante CEC localmente avanzados y metastásicos ^(6,15).

Pese a la innovación terapéutica desarrollada en los últimos años en torno al carcinoma epidermoide cutáneo, su incidencia creciente hace de este tumor un problema de salud pública en el ámbito de la dermatología. Esto hace necesario conocer correctamente el perfil epidemiológico de los CECAR en nuestros hospitales, para un mejor manejo y organización asistencial en torno a estos carcinomas.

OBJETIVOS

1. Objetivo principal

El objetivo principal de este estudio es determinar el perfil epidemiológico, las características clínicas e histológicas de los pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) a lo largo del año 2023 en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) en Zaragoza.

2. Objetivo secundario

Describir si existen diferencias significativas entre los pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide cutáneo infiltrante y enfermedad de Bowen, y dentro de los infiltrantes describir las diferencias entre los de alto riesgo y los que no son CECAR.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Diseño

Este trabajo es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los pacientes diagnosticados de Carcinoma Epidermoide Cutáneo en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza durante el año 2023.

2. Sujetos de Estudio

Se incluyeron aquellos pacientes con un diagnóstico histopatológico confirmado de carcinoma epidermoide cutáneo, tanto Enfermedad de Bowen como CEC infiltrante, tratados quirúrgicamente.

No se incluyeron biopsias parciales, ni carcinomas epidermoides tratados con terapias alternativas a la cirugía.

3. Variables recogidas y analizadas

Se contactó con el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet, quienes proporcionaron mediante el programa PAT-Win® los pacientes sujetos del estudio, y se procedió a recoger de manera anonimizada las siguientes variables:

- **Variables clínico-epidemiológicas:** se recogieron el sexo, la edad en el momento del diagnóstico, el grupo de edad (1:<65 años, 2: 65-74 años, 3:75-84 años, 4: ≥85 años), la localización del tumor primario, su distribución de la localización en 3 grupos (1: cabeza y cuello, 2: tronco, 3: extremidades), el número de CEC primarios por paciente (cada CEC se añade como un caso).
- **Variables anatomopatológicas:**
 - Diámetro del tumor
 - Diagnóstico de CEC infiltrante frente a enfermedad de Bowen.

En los CEC además se añade:

- Grado de diferenciación
- Presencia de invasión perineural
- Presencia de invasión linfovascular
- Espesor tumoral (Breslow)
- Profundidad de diseminación (Clark)
- Estado de los márgenes quirúrgicos tanto el lateral como en profundidad

Según los resultados de estas variables, el CEC se considerará de alto riesgo (CECAR) o no (CEC no AR).

Variables pronósticas: Estadio tumoral según los criterios de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y Brigham and Women's Hospital (BWH). Según esta última, la clasificación de los Carcinomas en función de si son considerados de alto riesgo (CECAR) o no.

Los datos correspondientes a las variables analizadas fueron recopilados por la investigadora principal (MCE) en la segunda planta de consultas externas en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) a través de sus historias clínicas. En ellas aparecen los datos tanto clínico-epidemiológicos como aquellos anatómo-patológicos de cada paciente. Estos resultados se introdujeron y almacenaron en una hoja de cálculo MS Excel que se exportó con posterioridad al programa SPSS IBM.

4. Análisis estadístico

Las características de la muestra recopilada se describen resumiendo las variables nominales con la frecuencia de sus categorías componentes y las de escala numérica con la media y su desviación estándar, estableciendo un intervalo de confianza del 95%, considerando los resultados significativos como a $p < 0,05$. Para comparar las medias se ha usado la t de Student. Se compararon los resultados entre los CEC infiltrantes y los

Bowenes, y dentro de los infiltrantes, entre los CEC de alto riesgo y los CEC de bajo riesgo. Se ha utilizado Excel (versión 16.83) para la recogida de los datos en tablas y los cálculos correspondientes se han realizado con ayuda del paquete de procesamiento estadístico SPSS 26.0 de IBM CoTM.

5. Consideraciones éticas

Este proyecto cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón CEICA (se adjunta en el anexo) y por la Dirección Médica del HUMS. Los investigadores han respetado los principios bioéticos de investigación en humanos, tratando los datos con confidencialidad.

RESULTADOS

Se recogieron un total de 448 casos de pacientes diagnosticados de Carcinoma Epidermoide Cutáneo en el Hospital Miguel Servet a lo largo del año 2023. Del total, 273 fueron hombres (60,9%) que predominaron frente a las mujeres (39,1%). En la figura 1 se muestra el porcentaje de hombres y mujeres de la muestra.

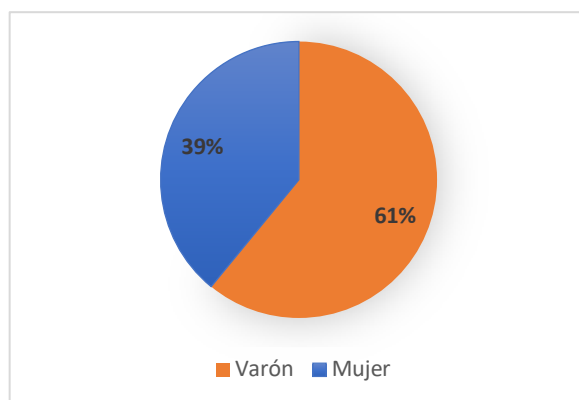


Figura 1. Representación del porcentaje de hombres y mujeres con carcinoma epidermoide. En naranja los varones y en verde las mujeres.

En cuanto a la edad al diagnóstico, la media fue de 80,95 años, la moda de 83 años y la mediana de 82 años. La distribución en grupos de edad se muestra en la tabla 2 y en la figura 2 se representa en un diagrama de barras, siendo de predominio en aquellos pacientes de 85 o más años.

	Frecuencia	Porcentaje
<65 años	33	7,4
65-74 años	74	16,5
75-84 años	157	35,0
≥85 años	184	41,1
Total	448	100,0

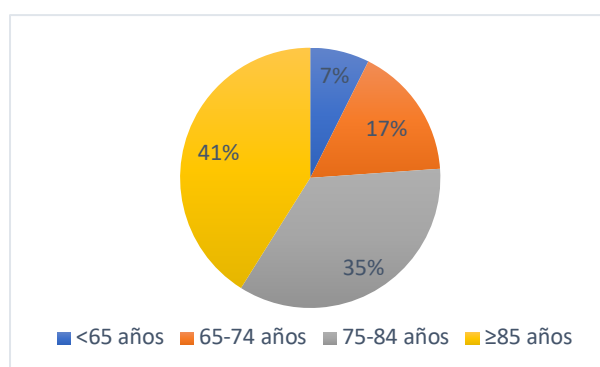


Tabla 2. Frecuencia y porcentaje (%) de los grupos de edad de los pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide. Figura 2. Su representación.

La localización más frecuente fue en la cabeza, cuello y cara, incluyendo sus anexos (orejas, labios, ojos, nariz). En la tabla 3 se muestra su distribución en los distintos grupos según su localización, excepto de un paciente del cual no sabemos la localización exacta.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Cabeza y cuello	313	69,9
	Tronco	54	12,1
	Extremidades	80	17,9
	Total	447	99,8
Perdidos	Sistemas	1	0,2
Total		448	100,0

Tabla 3. Frecuencia y porcentaje (%) de las localizaciones de los carcinomas epidermoides de los pacientes en los distintos grupos. Hay un paciente del cual no se indica la localización.

Del total de los casos de pacientes diagnosticados, 239 (53,3%) no evolucionaron más allá del carcinoma in situ, es decir, enfermedad de Bowen, mientras que el resto, 209 pacientes (46,7%), en el momento del diagnóstico ya eran CEC infiltrante. En la figura 3 se representa el porcentaje de los CEC in situ y el porcentaje de los CEC infiltrativos.

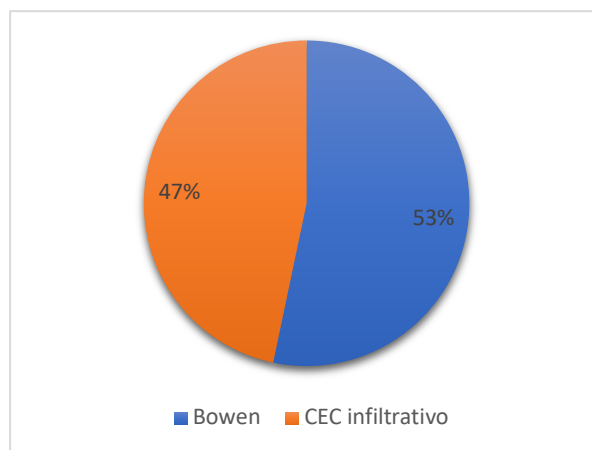


Figura 3. Representación en un diagrama de sectores del porcentaje de CEC de los cuales fueron CEC Bowen (azul) y CEC infiltrante (naranja).

La edad media de diagnóstico de la enfermedad de Bowen fue de 79,92 ($\pm 10,74$ de desviación estándar). Mientras que en el CEC infiltrante fue de 81,49 \pm 10,06.

El estudio comparativo entre las formas in situ y las formas infiltrantes se muestra en la tabla 3. Se observan diferencias significativas en cuanto al sexo (siendo las formas infiltrantes más frecuentes en los varones) y en cuanto la localización (siendo este grupo más frecuente en cabeza y cuello que las formas in situ).

VARIABLES	BOWEN	CEC INFILTRANTE	P VALOR
Casos (total=448)	239	209	
Sexo			<0,001
- Mujer	103 (43,1%)	72 (34,4%)	
- Hombre	136 (56,9%)	137 (65,6%)	
Edad	79,92±10,74	81,49±10,06	0,319
- 1 (<65)	19 (7,9%)	14 (6,7%)	
- 2 (65-74)	46 (19,2%)	28 (13,4%)	0,437
- 3 (75-84)	79 (33,1%)	78 (37,7%)	
- 4 (≥85)	95 (39,7%)	89 (42,6%)	
Localización			<0,001
- 1: cabeza y cuello	148 (61,9%)	165 (78,9%)	
- 2: tronco	42 (17,6%)	12 (5,7%)	
- 3: extremidades	48 (20,1%)	32 (15,3%)	

Tabla 3. Se analizan los pacientes en frecuencia y porcentaje (%) de las formas in situ (Bowen) e infiltrante comparando las variables: sexo (hombre y mujer), edad (con la media±desviación estándar y los 4 grupos) y la localización (en los 3 grupos). Se muestra la significancia de la muestra como $p < 0,05$.

Del mismo modo, se llevó a cabo un estudio comparativo entre los carcinomas epidermoides infiltrantes de alto riesgo y los carcinomas epidermoides infiltrantes que no cumplían criterios de alto riesgo. Los resultados se muestran en la tabla 4.

De esos 209 casos de pacientes con CEC infiltrante, 86 (41,1%) se consideraron CEC de alto riesgo y 123 (58,9%) de bajo riesgo. No se observaron diferencias en cuanto al sexo, edad media o grupo de edad de los pacientes. Si que se observó mayor riesgo de desarrollar CECAR en cabeza y cuello.

El diámetro medio de los CEC invasivos fue de 2,2 cm, siendo significativamente superior en el grupo de alto riesgo (3,3 vs 1,4 en grupo no de alto riesgo). Similar tendencia se

observó en el Breslow cuyo valor medio fue de 6,3 mm, siendo superior significativamente en el grupo de alto riesgo (9,1 vs 4,3)

El 44,5% presentaron nivel Clark V al momento del diagnóstico, siendo el nivel más repetido, y siendo también significativamente más frecuente que en el grupo de alto riesgo. Respecto de la IPN y la ILV, estas solo estuvieron presentes en el 8,6 y 4,0% de los carcinomas epidermoides de alto riesgo, pero significativamente más presentes que en el grupo de bajo riesgo.

Respecto de los márgenes de extirpación, casi un 15% de los carcinomas epidermoides se extirparon con márgenes afectados, alcanzando un valor significativamente superior en el grupo de alto riesgo (25%).

Respecto de la distancia quirúrgica entre el tumor y los márgenes de extirpación, se observó de media 5 mm de margen lateral, siendo de 5,8 mm en grupos de alto riesgo y de 4,3 mm en no alto riesgo, alcanzando diferenciación estadística. En lo referente a la profundidad, La distancia media fue de 3,4 mm, siendo de 2,6 mm en el grupo de alto riesgo y de 3,9 en el grupo no alto riesgo (sin diferenciación estadística). En más de un 35% de los tumores de alto riesgo, no se alcanzaron márgenes libres en profundidad o estuvieron a menos de 1 mm.

VARIABLES	TOTAL	CECAR	NO CECAR	P VALOR
Casos	209	86 (41,1%)	123 (58,9%)	
Sexo				0,711
- Mujer	72 (34,4%)	29 (33,7%)	43 (35%)	
- Hombre	137 (65,6%)	57 (66,3%)	80 (65%)	
Edad	81,49±10,061	81,66±10,65	81,37±9,67	0,566
- 1 (<65)	14 (6,7%)	5 (5,8%)	9 (7,3%)	
- 2 (65-74)	28 (13,4%)	12 (14%)	16 (13%)	0,503
- 3 (75-84)	78 (37,7%)	28 (32,6%)	50 (40,17%)	
- 4 (≥85)	89 (42,6%)	41 (47,7%)	48 (39%)	
Localización				
- 1: cabeza y cuello	165 (78,9%)	76 (88,4%)	89 (72,4%)	<0,001
- 2: tronco	12 (5,7%)	1 (1,2%)	11 (8,9%)	
- 3: extremidades	32 (15,3%)	9 (10,5%)	23 (18,7%)	
Diámetro	2,212±2,5583	3,360±3,5068	1,41±1,0061	0,002
- <2 cm	97 (46,4%)	17 (19,8%)	105 (85,4%)	
- ≥2 cm	112 (53,6%)	69 (80,2%)	18 (14,6%)	
Breslow	6,287 ± 5,5051	9,068±6,443	4,284±3,581	<0,001
Clark	6 no (2,9%)	1 no (1,2%)	5 no (4,1%)	<0,001
- I	0	0	0	
- II	10 (4,8%)	0	10 (8,1%)	
- III	13 (6,2%)	1 (1,2%)	12 (9,8%)	
- IV	87 (41,6%)	7 (8,1%)	80 (65%)	
- V	93 (44,5%)	77 (89,5%)	16 (13%)	
Grado de diferenciación	1 no (0,5%)	1 no (1,2%)		0,079
- 1	79 (37,8%)	15 (17,4%)	64 (52%)	
- 2	94 (45%)	46 (53,5%)	48 (39%)	
- 3	35 (16,7%)	24 (27,9%)	11 (8,9%)	
ILV				<0,001
- Si	9 (4,3%)	7 (8,1%)	2 (1,6%)	
- No	200 (95,7%)	79 (91,9%)	121 (98,4%)	
IPN	1 no (0,5%)		1 no (0,8%)	<0,001
- Si	18 (8,6%)	16 (18,6%)	2 (1,6%)	
- No	190 (90,9%)	70 (81,4%)	120 (97,6%)	
Márgenes	2 no (1%)		2 no (1,6%)	<0,001
- Libres	177 (84,7%)	64 (74,4%)	113 (91,9%)	
- No libres	30 (14,4%)	22 (25,6 %)	8 (6,5%)	
Márgenes laterales	5,009±3,1918	5,884±3,6099	4,357±2,679	0,025
- En contacto	10 (4,8%)	7(8,1%)	3 (2,4%)	
- <1 mm	1 (0,05%)	-	1 (0,8%)	
Márgenes profundos	3,406±3,494	2,664±2,5844	3,859±3,8919	0,220
- En contacto	23 (11%)	18 (20,9%)	5 (4,1%)	
- <1 mm	16 (7,7%)	13 (15,1%)	3 (2,4%)	

Tabla 4. Resultados de las diferencias entre los carcinomas epidermoides cutáneos de alto riesgo y aquellos que no lo son. Se analizan las distintas variables en cuanto a frecuencia y porcentajes, y en aquellas que son cuantitativas nominales, la media más la desviación típica. Estadísticamente significativo cuando $p < 0,05$.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio era comparar las características clínicas e histopatológicas de los pacientes diagnosticados con carcinoma epidermoide cutáneo infiltrante (CEC) y enfermedad de Bowen, así como dentro del grupo de pacientes con CEC entre aquellos considerados de alto riesgo (CECAR) y los que no.

Los resultados del análisis, nos muestran que este tumor tiene una mayor prevalencia en varones (60,9%) de avanzada edad, estando la media de edad al diagnóstico entre 80-81 años. Estos datos concuerdan con las publicaciones revisadas, donde siempre es mayor la prevalencia en el sexo masculino de avanzada edad, incrementando el riesgo a partir de los 60 años ^(19,20,21,22,23,25). En el estudio de *Schmults et al.* (2013) se examinaron factores predictivos de recurrencia y muerte por este carcinoma y se encontró que la edad avanzada y el sexo masculino son factores de riesgo muy significativos de alto riesgo. Esto corrobora que la exposición acumulativa al sol aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de piel, dañando el ADN de sus células, que sumándose a otros factores propios del envejecimiento como la debilitación del sistema inmunológico y la acumulación de múltiples factores de riesgo (tabaco y alcohol), asociando una menor capacidad de reparación celular del cuerpo, contribuyan a que la prevalencia aumente en estos grupos de edad.

Nuestro estudio también demostró que la localización más frecuente es la cara y el cuello. Esto concuerda con la literatura ^(23,24,25), ya que como se ha mencionado antes, la exposición crónica al sol es el principal factor de riesgo y estas zonas están más desprotegidas y la piel es más fina, por ende, más sensible a que se vea más afectada.

De los 448 casos diagnosticados en 2023, 47 pacientes tuvieron más de un carcinoma, representando el 11,72 % de los pacientes diagnosticados. En comparación con la literatura, el porcentaje es muy pequeño, como en el estudio de *Schmults et al.* en el que el 73 % de los pacientes tienen más de un tumor simultáneamente⁽²⁵⁾. Esto es porque nuestro estudio no se ha diseñado para recoger otros tumores, si no para establecer las características clínicas y anatomopatológicas de los carcinomas y los

factores que los definen de alto riesgo en un solo año. Sin embargo, el estudio de *Schmults et al.* es un estudio durante 10 años. Si analizásemos la evolución a lo largo del tiempo, el porcentaje posiblemente incrementaría ya que el riesgo de desarrollar varios tumores es alto.

El hecho de que la enfermedad de Bowen sea más prevalente que el CEC infiltrante se debe a que la primera es una lesión premaligna cuya detección suele ser precoz, ya que se ve en la piel como una mancha roja, ulcerada y escamosa en la epidermis y se detecta a tiempo antes de que pueda evolucionar a la forma invasiva. De todas formas, si no se trata adecuadamente puede progresar a carcinoma infiltrante hasta en un 5%. En un estudio realizado por *Téllez-Lorente Maribys* ⁽³⁸⁾, el 70% de los casos resultaron ser carcinomas epidermoides cutáneos in situ y el 30% infiltrantes.

Ambas comparten factores de riesgo, pero la enfermedad de Bowen puede desarrollarse en etapas más tempranas de la vida, lo que aumenta su prevalencia (en los menores de 75 años, Bowen: 27,1% vs CEC infiltrante: 20,1%). No se han encontrado datos relevantes con este hecho a no ser que los pacientes estén inmunocomprometidos, donde si existe una edad más temprana de diagnóstico en la enfermedad de Bowen ⁽⁸⁾. En cuanto al sexo, ambos predominan en varones, pero de manera mucho más significativa en el carcinoma infiltrante, ya que en la enfermedad de Bowen está muy equiparado entre hombres y mujeres (56,9% vs 43,1%), a diferencia del estudio de *A. Drake et al.*, en el que se analizaron 299 pacientes con enfermedad de Bowen, donde 64,5% eran hombres y 34,5% mujeres ⁽²⁶⁾. En cuanto a la localización, coincide con la literatura ya que, como hemos mencionado anteriormente, la cabeza y cuello son zonas mayormente expuestas seguidas de las extremidades y con una piel más vulnerable, es por eso por lo que son las localizaciones más frecuentes (22,23,24,25,27,28).

En cuanto el carcinoma epidermoide cutáneo infiltrante, el cual tiene un impacto considerable en la salud pública y la calidad de vida de los afectados, tiene una prevalencia mundial del 20% de los cánceres dermatológicos según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aunque hay estudios que sugieren que hoy en día el

carcinoma basocelular y el epidermoide cutáneo tienen la misma prevalencia. Se estima que cada año se diagnostican cientos de miles de nuevos casos de CEC en todo el mundo. Estas cifras van en aumento en cifras exponenciales (50-200%) desde hace varias décadas debido al mayor envejecimiento poblacional, la mayor exposición solar y la disminución de la capa de ozono ⁽²⁹⁾. En España también representa un alto porcentaje de los cánceres de piel del país, siendo del 5-10% del total de los CEC y su incidencia es de 38,16 personas por cada 100.000 al año. Aunque la mortalidad es baja, es una enfermedad de gran importancia sanitaria ⁽³⁰⁾.

En nuestro análisis, del total de los 209 pacientes con carcinomas epidermoides cutáneos infiltrantes, 86 (41,1%) resultaron ser de alto riesgo y 123 (58,9%) no. En el sexo no hay diferencias significativas entre ellos, ya que en ambos es más frecuente en varones. Esto se debe su mayor riesgo a desarrollar lesiones precancerosas (enfermedad de Bowen, queratosis actínica...), por su genética, que los predispone a desarrollar mutaciones junto con una menor capacidad de regeneración cutánea. También influye el hecho de que sus ocupaciones han implicado siempre mayor exposición solar, como la agricultura y la construcción. Esto último junto con la falta de protección aumenta exponencialmente el riesgo de que los hombres padezcan este cáncer.

Nuestro estudio, muestra claramente que existen diferencias significativas en cuanto a los factores asociados a que estos tumores sean considerados de alto riesgo.

El diámetro del tumor es de gran importancia, ya que todos los estudios observados concuerdan en que un diámetro mayor de 2 cm es un factor de riesgo para que sea considerado CECAR, y así está establecido en los modelos de estadificación AJCC y BWH ^(7,14,19). Nuestro estudio no difirió de estos resultados, mostrando significancia clínica en los del grupo CECAR ($p= 0,002$).

En nuestro estudio, los CECAR muestran una mayor profundidad de invasión, que va más allá del tejido celular subcutáneo, siendo el Breslow de aproximadamente 9,1 mm en este grupo, mientras que en los que no son de alto riesgo fue de 4,3 mm, siendo significativamente superior en los de alto riesgo ($p = <0,001$). En cuanto al nivel de Clark,

que también está relacionado con la profundidad de invasión, los CECAR alcanzaron en el 89% el nivel V, siendo el más profundo mientras que en el otro grupo solamente el 13% alcanzó el nivel más profundo ($p = <0,001$). Esto concuerda con la literatura investigada. En el estudio prospectivo realizado por *Brantsch et al.* en el cual se evaluaron los factores de riesgo que determinan el pronóstico de CEC, incluye la profundidad (Breslow) como el factor más predictivo. De los pacientes con un Breslow de entre 2 y 6 mm el 4% de ellos metastatizó, mientras que en aquellos con una profundidad de más de 6 mm el 16% metastatizó, a su vez asociando gran riesgo de recidiva local ⁽³¹⁾. En cuanto el nivel de Clark y el Breslow son dos maneras de expresar el espesor tumoral, el Breslow incluso los milímetros mientras que los niveles de Clark nos indican solo si el nivel de profundidad o capa histológica alcanzada.

En cuanto a la invasión linfovascular y perivascular, nuestro estudio demostró que se asocia a un peor pronóstico. La invasión linfovascular estuvo presente en el 8,1% de los de alto riesgo frente al 1,6% de los que no, que, aunque no es un porcentaje muy alto resultó tener una alta significancia clínica ($p = <0,001$). Diversos estudios indican que su presencia, que puede llegar al 15,5% de los casos ⁽³⁶⁾, es un factor de alto riesgo ^(23,25,27,28,31). Por otro lado, la invasión perineural estuvo presente en el 18,6% de los de alto riesgo frente al 1,6% de aquellos que no se consideran de este grupo, siendo significativamente superior ($p = <0,001$). Los estudios previos analizados muestran que se asocia a un peor pronóstico ^(22,23,27,28,32,33,34,35), siendo su prevalencia del 4,6% al 15% ⁽¹⁷⁾.

Otro artículo, de *Karia y colaboradores* ⁽³²⁾ ofrece valiosa información sobre cómo el riesgo relativo se incrementa conforme aumenta el tamaño del nervio implicado en el carcinoma de células escamosas cutáneo. Este hallazgo sugiere que el tamaño del nervio podría ser un factor relevante en la evaluación del riesgo asociado con este tipo de cáncer. En lo referente a los sistemas de estadificación, el sistema de estadificación de BWH la reconoce como un factor de riesgo únicamente cuando el nervio afectado tiene al menos 0.1 mm de diámetro. El mismo autor, en un artículo más reciente, compara la invasión perineural incidental (IPNI) con la clínica (CPNI), llegando a la conclusión que los pacientes con evidencia radiológica y/o síntomas clínicos (CPNI) tienen mayor riesgo

de recurrencia local (37 vs.17%) y muerte (27 vs. 6%) en comparación con aquellos que son asintomáticos (IPNI), lo que significa que los síntomas se asocian a mayor riesgo ⁽³³⁾.

La literatura asocia a peor pronóstico y factores de alto riesgo a la existencia de tumor en los márgenes quirúrgicos tras su extirpación ⁽²³⁾. En nuestro estudio, en el grupo CECAR, el 25,6% de estos no lograron ser extirpados libres de tumor, mientras que en los de bajo riesgo el 91,9% se extirpó sin tumor ($p = <0,001$). Esto pudiera sugerir un peor pronóstico para el grupo CECAR.

Respecto de los márgenes alcanzados, los CECAR que se extirparon completamente, se extirparon con un margen significativamente superior al resto de los CEC ($p = 0,0025$). En cuanto a los márgenes profundos no existió esa diferencia estadística.

Por último, los autores *Agnieszka K. Thompson, MD1; Benjamin F. Kelley, MD1; Larry J. Prokop, MLS2; et al*, publicaron un artículo en JAMA Dermatology en 2016 ⁽³⁷⁾, que consistió en una revisión sistemática y metaanálisis en el que identificaron los factores de riesgo asociados con la recurrencia, metástasis y muerte específica por carcinoma epidermoide cutáneo. Se identificaron 31 estudios elegibles que incluyeron un total de 10,255 pacientes con CEC. Se encontró que varios factores de riesgo estaban significativamente asociados con la recurrencia, metástasis y muerte específica por CEC, al igual que en nuestro estudio. El análisis reveló que la presencia de invasión perineural se asoció significativamente con un mayor riesgo de recurrencia (OR 4.56; IC del 95%: 2.44-8.53), metástasis (OR 5.41; IC del 95%: 2.51-11.64) y muerte específica (OR 7.74; IC del 95%: 2.40-24.99). Del mismo modo, los tumores con un diámetro mayor o igual a 2 centímetros (OR 1.81; IC del 95%: 1.32-2.47) y una profundidad de invasión tumoral igual o mayor a 4 milímetros (OR 2.97; IC del 95%: 2.21-3.99) mostraron asociaciones estadísticamente significativas con un aumento en el riesgo de recurrencia, metástasis y muerte específica. Este es el estudio más completo hasta la fecha.

LIMITACIONES

Es fundamental reconocer que este análisis descriptivo se basa en datos retrospectivos de un solo centro, el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) lo que puede limitar la generalización de los resultados, ya que sólo se incluyen pacientes de un área geográfica. No sería aplicable a poblaciones más diversas por la falta de diversidad demográfica, socioeconómica y otros factores relevantes.

Por otro lado, la clasificación de los pacientes en los grupos CECAR y NO CECAR se basó en criterios predefinidos, que pueden no capturar completamente la heterogeneidad de la enfermedad, basándose en los criterios de estadificación de la AJCC y BWH.

También es relevante tener en cuenta las pérdidas en el seguimiento de pacientes, ya que hay datos de estos que faltan en algunos casos, como el nivel de Clark, el grado de diferenciación, la invasión perineural y los márgenes quirúrgicos en varios casos de pacientes.

Es necesario realizar estudios similares de años anteriores y futuros, para detectar si existe una tendencia epidemiológica que pudiera condicionar o mejorar el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de estos pacientes.

CONCLUSIONES

El estudio acerca de los casos de carcinoma epidermoide cutáneo en el área del Hospital Miguel Servet diagnosticados durante el año 2023 proporciona una visión clara de las características clínicas e histopatológicas del carcinoma epidermoide cutáneo infiltrante (CEC) y la enfermedad de Bowen, así como de los factores de riesgo asociados con el CEC considerado de alto riesgo (CECAR).

En cuanto a la prevalencia y las características demográficas, está comprobado que afecta en su gran mayoría a varones de edad avanzada y en las localizaciones más expuestas como son la cara y el cuello, lo que se alinea con la literatura revisada. Esto se explica a que exposición acumulativa al sol, y otros factores de riesgo que se asocian al envejecimiento son clave en este tipo de tumor. A su vez, al compararlo con la enfermedad de Bowen, se observa una mayor prevalencia de esta última, atribuible a su naturaleza premaligna y detección precoz, aunque no hay que restarle importancia ya que tiene gran potencial de evolucionar a carcinoma infiltrante si no se vigila y trata como es debido.

Los factores de riesgo asociados con el CEC considerado de alto riesgo, como el diámetro del tumor, la profundidad de invasión, la invasión linfovascular y perivascular, así como la afectación de los márgenes quirúrgicos, están estrechamente ligados a un peor pronóstico y mayor riesgo de recurrencia, metástasis y muerte.

Es por lo que es necesaria una evaluación exhaustiva de los factores de riesgo en la práctica para estratificar a los pacientes e individualizar los tratamientos, implementando estrategias apropiadas para mejorar los resultados clínicos. Esto junto con una vigilancia continua y seguimiento estrecho es clave para detectar y tratar a tiempo las recurrencias y metástasis. Además, proporciona una base sólida para futuras investigaciones y para el desarrollo de estrategias de prevención y manejo de esta enfermedad cutánea maligna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martorell-Calatayud, A., Sanmartín Jimenez, O., Cruz Mojarrieta, J., & Guillén Barona, C. (2013). Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Defining the High-Risk Variant. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 104(5), 367-379. <https://doi.org/10.1016/J.ADENGL.2011.12.012>
2. Nuño-González, A., Vicente-Martín, F. J., Pinedo-Moraleda, F., & López-Estebanz, J. L. (2012). Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 103(7), 567-578. <https://doi.org/10.1016/J.AD.2011.09.005>
3. Cañueto, J., Tejera-Vaquerizo, A., Redondo, P., Botella-Estrada, R., Puig, S., & Sanmartin, O. (2020). Revisión de los términos que definen un carcinoma epidermoide cutáneo asociado a mal pronóstico. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 111(4), 281-290. <https://doi.org/10.1016/J.AD.2019.06.005>
4. Donaldson, M. R., & Coldiron, B. M. (2011). No end in sight: the skin cancer epidemic continues. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 30(1), 3-5. <https://doi.org/10.1016/J.SDER.2011.01.002>
5. Tejera-Vaquerizo, A., Descalzo-Gallego, M. A., Otero-Rivas, M. M., Posada-García, C., Rodríguez-Pazos, L., Pastushenko, I., Marcos-Gragera, R., & García-Doval, I. (2016). Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 107(4), 318-328. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2016.02.015>
6. Diago Irache, A. (2020). *Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo*. Sesión clínica, HUMS.
7. Jansen, M. H. E., Özhan-Hasan, H., Nelemans, P. J., Winnepenninckx, V. J., & Mosterd, K. (2019). Trends in the Incidence of Bowen Disease Based on a Single-Center Study in the Netherlands. *Dermatologic Surgery*, 45(11). https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/fulltext/2019/11000/trends_in_the_incidence_of_bowen_disease_based_on.2.aspx
8. Ruiz, E. S., Karia, P. S., Besaw, R., & Schmults, C. D. (2019). Performance of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th Edition vs the Brigham and Women's Hospital Tumor Classification System for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatology*, 155(7), 819-825. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0032>
9. Cañueto, J., & Román-Curto, C. (2017). Los nuevos sistemas de estadificación del AJCC incorporan novedades en el cáncer cutáneo. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 108(9), 818-826. <https://doi.org/10.1016/J.AD.2017.05.012>
10. Karia, P. S., Morgan, F. C., Califano, J. A., & Schmults, C. D. (2018). Comparison of Tumor Classifications for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in the 7th vs 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *JAMA dermatology*, 154(2), 175–181. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.3960>
11. Weinberg, A. S., Ogle, C. A., & Shim, E. K. (2007). Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: an update. *Dermatologic surgery : official publication for American*

- Society for Dermatologic Surgery [et al.], 33(8), 885–899.
<https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.33190.x>
12. Venables, Z. C., Autier, P., Nijsten, T., Wong, K. F., Langan, S. M., Rous, B., Broggio, J., Harwood, C., Henson, K., Proby, C. M., Rashbass, J., & Leigh, I. M. (2019). Nationwide Incidence of Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in England. *JAMA dermatology*, 155(3), 298–306.
<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.4219>
 13. Tejera-Vaquerizo, A., García-Doval, I., Llombart, B., Cañueto, J., Martorell-Calatayud, A., Descalzo-Gallego, M. A., & Sanmartín, O. (2018). Systematic review of the prevalence of nodal metastases and the prognostic utility of sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma. *The Journal of dermatology*, 45(7), 781–790.
 14. Veness M. J. (2005). Treatment recommendations in patients diagnosed with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australasian radiology*, 49(5), 365–376.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1673.2005.01496.x>
 15. Migden, M. R., Khushalani, N. I., Chang, A. L. S., Lewis, K. D., Schmults, C. D., Hernandez-Aya, L., Meier, F., Schadendorf, D., Guminski, A., Hauschild, A., Wong, D. J., Daniels, G. A., Berking, C., Jankovic, V., Stankevich, E., Booth, J., Li, S., Weinreich, D. M., Yancopoulos, G. D., ... Rischin, D. (2020). Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncology*, 21(2), 294-305. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30728-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30728-4)
 16. Roberto, J., Chacón, H., Sheirys, D., Morales, A. T., & María, D. E. (2021). revista medica sinergia. *Revista Medica Sinergia*, 6(11), e731-e731.
<https://doi.org/10.31434/RMS.V6I11.731>
 17. Bonner, J. A., Harari, P. M., Giralt, J., Cohen, R. B., Jones, C. U., Sur, R. K., Raben, D., Baselga, J., Spencer, S. A., Zhu, J., Youssoufian, H., Rowinsky, E. K., & Ang, K. K. (2010). Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *The Lancet. Oncology*, 11(1), 21–28.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70311-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70311-0)
 18. Ruhstaller, T., Pless, M., Dietrich, D., Kranzbuehler, H., von Moos, R., Moosmann, P., Montemurro, M., Schneider, P. M., Rauch, D., Gautschi, O., Mingrone, W., Widmer, L., Inauen, R., Brauchli, P., & Hess, V. (2011). Cetuximab in combination with chemoradiotherapy before surgery in patients with resectable, locally advanced esophageal carcinoma: a prospective, multicenter phase IB/II Trial (SAKK 75/06). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(6), 626–631. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.9715>
 19. Que, S. K. T., Zwald, F. O., & Schmults, C. D. (2018). Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(2), 237–247.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.059>

20. Waldman, A., & Schmults, C. (2019). Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Hematology/oncology clinics of North America*, 33(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.08.001>
21. Kallini, J. R., Hamed, N., & Khachemoune, A. (2015). Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. *International journal of dermatology*, 54(2), 130–140. <https://doi.org/10.1111/ijd.12553>
22. Stratigos, A., Garbe, C., Lebbe, C., Malvehy, J., del Marmol, V., Pehamberger, H., Peris, K., Becker, J. C., Zalaudek, I., Saiag, P., Middleton, M. R., Bastholt, L., Testori, A., Grob, J. J., European Dermatology Forum (EDF), European Association of Dermato-Oncology (EADO), & European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (2015). Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 51(14), 1989–2007. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.110>
23. Burton, K. A., Ashack, K. A., & Khachemoune, A. (2016). Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *American journal of clinical dermatology*, 17(5), 491–508. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0207-3>
24. Lonsdorf A.S., & Hadaschik E.N. Squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. Kang S, & Amagai M, & Bruckner A.L., & Enk A.H., & Margolis D.J., & McMichael A.J., & Orringer J.S.(Eds.), [publicationyear2] *Fitzpatrick's Dermatology*, 9e. McGraw-Hill Education. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2570§ionid=210434544>
25. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors Predictive of Recurrence and Death From Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A 10-Year, Single-Institution Cohort Study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(5):541–547. doi:10.1001/jamadermatol.2013.2139
26. Drake, A. L., & Walling, H. W. (2008). Variations in presentation of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) in immunocompromised patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 59(1), 68–71. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.03.028>
27. Brougham, N. D., Dennett, E. R., Cameron, R., & Tan, S. T. (2012). The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *Journal of surgical oncology*, 106(7), 811–815. <https://doi.org/10.1002/jso.23155>
28. Lonsdorf A.S., & Hadaschik E.N. Squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. Kang S, & Amagai M, & Bruckner A.L., & Enk A.H., & Margolis D.J., & McMichael A.J., & Orringer J.S.(Eds.), [publicationyear2] *Fitzpatrick's Dermatology*, 9e. McGraw-Hill Education. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2570§ionid=210434544>

29. Carrillo, G. S., Fernández, R., & Cabrera, M. (s. f.). *CARCINOMA ESCAMOSO CUTÁNEO. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON MÁS DE UN TUMOR PRIMARIO. IMPLICACIONES PARA SU SEGUIMIENTO Y SUPERVIVENCIA. Ull.es.*
30. Rodríguez-Jiménez, P., Lecaros-Astorga, D., & Martín-Arias, L. H. (2021). RF - Thiazide Diuretics and Nonmelanoma Skin Cancer. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 112(2), 176-177. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2019.06.010>
31. Brantsch, K. D., Meisner, C., Schönfisch, B., Trilling, B., Wehner-Caroli, J., Röcken, M., & Breuninger, H. (2008). Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *The Lancet. Oncology*, 9(8), 713–720. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70178-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70178-5)
32. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, Murphy GF, Qureshi AA, Schmults CD. Evaluación de la estadificación tumoral del carcinoma cutáneo de células escamosas del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer, la Unión Internacional contra el Cáncer y el Brigham and Women's Hospital. *J Clin Oncol* . 2014;32(4):327-334. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3897257/>
33. Karia, P. S., Morgan, F. C., Ruiz, E. S., & Schmults, C. D. (2017). Clinical and Incidental Perineural Invasion of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of Outcomes Data. *JAMA dermatology*, 153(8), 781–788. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.1680>
34. Potenza, C., Bernardini, N., Balduzzi, V., Losco, L., Mambrin, A., Marchesiello, A., Tolino, E., Zuber, S., Skroza, N., & Proietti, I. (2018). A Review of the Literature of Surgical and Nonsurgical Treatments of Invasive Squamous Cells Carcinoma. *BioMed research international*, 2018, 9489163. <https://doi.org/10.1155/2018/9489163>
35. Morgado-Carrasco, D., Bosch-Amate, X., Fustà-Novell, X., & García-Herrera, A. (2020). RF - Staging Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Challenges and Questions. FR - Estadificación del carcinoma cutáneo de células escamosas: desafíos e interrogantes. *Actas dermo-sifiliograficas*, 111(3), 261–262. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.07.016>
36. Clayman, G. L., Lee, J. J., Holsinger, F. C., Zhou, X., Duvic, M., El-Naggar, A. K., Prieto, V. G., Altamirano, E., Tucker, S. L., Strom, S. S., Kripke, M. L., & Lippman, S. M. (2005). Mortality risk from squamous cell skin cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(4), 759–765. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.155>
37. Thompson, A. K., Kelley, B. F., Prokop, L. J., Murad, M. H., & Baum, C. L. (2016). Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA dermatology*, 152(4), 419–428. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.4994>
38. Téllez-Lorente, M. (2021). Caracterización de pacientes con carcinoma epidermoide cutáneo. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*, 46(2), e2632. Recuperado de <https://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/2632>

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 17/04/2024, Acta Nº 08/2024 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Estudio retrospectivo sobre el Carcinoma Epidermoide Cutáneo: hacia dónde vamos.

Alumna: MARTA CARDENAL ESPINOSA

Tutores: YOLANDA GILABERTE CALZADA, ADRIÁN DIAGO IRACHE

Versión protocolo: VERSIÓN 1. 21/12/2023

Versión documento de información y consentimiento: v1, 22/02/2024

Se acepta la exención de consentimiento para los pacientes que no acudan a consulta durante el periodo de estudio

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los consentimientos informados, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)