

Dpto. de Medicina y Dermatología
Facultad de Medicina. Universidad de Málaga



**VALORACIÓN DE FACTORES ETIOPATOGÉNICOS,
CLINICOPATOLÓGICOS Y PRONÓSTICOS DEL
CARCINOMA ESPINOCELULAR**

Francisco Vilchez Márquez

Enero, 2016



Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: Francisco Vílchez Márquez

 <http://orcid.org/0000-0002-0014-2741>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



Dpto. de Medicina y Dermatología
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga

Dra. Dña. Elena Gallego Domínguez, profesora médica asociada del Departamento de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Málaga.

Dr. D. Enrique Herrera Ceballos, catedrático de Dermatología del Departamento de Medicina y Dermatología de la Facultad de Medicina de Málaga.

CERTIFICAN:

Que D. Francisco Vílchez Márquez ha realizado personalmente y bajo nuestra dirección el trabajo de Tesis Doctoral “Valoración de factores etiopatogénicos, clinicopatológicos y pronósticos del carcinoma espinocelular”, que ha sido concluido con todo aprovechamiento, habiendo los que suscriben revisado esta Tesis y estando conformes con su presentación para ser juzgada.

Málaga, 11 de enero de 2016

Dra. Dña. Elena Gallego Domínguez

Dr. D. Enrique Herrera Ceballos

AGRADECIMIENTOS

Llegado a este punto, tras meses de ardua labor y a punto de culminar un trabajo que comenzó hace años, sólo me queda agradecer a todas aquellas personas que directa o indirectamente han hecho todo esto posible.

Ante todo gracias a mis directores de tesis, el Profesor Enrique Herrera y la Doctora Elena Gallego, por su continua ayuda y supervisión de este trabajo.

Al Doctor José Aguilera por su inestimable colaboración con el análisis estadístico.

A la Doctora Cristina Sánchez y la Doctora Martina Álvarez por el trabajo desempeñado con las biopsias y la inmunohistoquímica.

A todos los que fueron mis profesores de la asignatura de Dermatología durante mi época de estudiante, ya que fueron los que con sus lecciones iniciaron en mí el interés por esta preciosa disciplina de la Medicina.

A mis compañeros de residencia y médicos adjuntos del servicio de Dermatología del Hospital Virgen de la Victoria, de los que he aprendido el trabajo en equipo y el afán de superación.

A mis amigos sin los que todo este camino recorrido no habría sido igual.

A mis padres, que siempre han estado ahí con sus consejos, con su apoyo y amor incondicional.

A mi hermano, una de las personas más importantes de mi vida y al que admiro cada día más.

A ti Mariché, la que más cercana a mí ha vivido esta experiencia, la que me ha ayudado con su cariño y comprensión.

*Ser buen médico significa poseer conocimientos y “4h”: humildad, honestidad,
humanidad y humor.
William Osler*

ADDENDUM

Parte de los resultados obtenidos en este trabajo han sido presentados en el siguiente congreso internacional:

Prognostic factors in squamous cell carcinoma: retrospective descriptive study. Francisco Vilchez Márquez, Enrique Herrera Ceballos, Norberto López Navarro, Ricardo Bosch García, Rosa Castillo Muñoz. American Academy of Dermatology 70th annual meeting. Del 16 al 20 de marzo de 2012. San Diego (California).

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN.....	19
1.1 Carcinoma Espinocelular: Antecedentes históricos.....	21
1.2. Epidemiología	23
1.2.1. Incidencia.....	23
1.2.2. Edad y sexo	24
1.2.3. Factores de riesgo.....	25
1.3. Historia natural del carcinoma espinocelular.....	28
1.4. Características clínicas del carcinoma espinocelular	30
1.5. Histopatología	33
1.5.1. Variantes histopatológicas.....	35
1.6. Factores pronósticos clásicos	37
1.6.1. Factores clínicos	43
1.6.1.1. Tamaño tumoral.....	43
1.6.1.2. Localización	44
1.6.1.3. Inmunología	46
1.6.2. Factores patológicos	47
1.6.2.1. Espesor tumoral	47
1.6.2.2. Nivel de invasión	48
1.6.2.3. Lesiones precancerosas de alto riesgo.....	49
1.6.2.4. Subtipo histológico.....	50
1.6.2.5. Grado de diferenciación	51
1.6.2.6. Invasión perineural.....	52
1.6.2.7. Invasión linfovascular.....	53
1.6.2.8. Afectación de márgenes quirúrgicos.....	53
1.6.3. Factores genéticos	54
1.7. Factores moleculares.....	55
1.7.1. Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)	55
1.7.2. p16	56
1.7.3. Cadherinas.....	57
1.7.4. Antígeno Ki-67	59
2.HIPÓTESIS PLANTEADA.....	61
3. OBJETIVOS	65
3.1. Objetivo principal	67
3.2. Objetivos secundarios	67
4. MATERIAL Y MÉTODOS	69
4.1. Estudio histopatológico	71
4.1.1. Protocolo de inmunotinción.....	73
4.2. Estudio clínico.....	76
4.3. Análisis estadístico	77
5. RESULTADOS	79
5.1. Estudio descriptivo.....	81
5.1.1. Datos epidemiológicos.....	81
5.1.1.1. Edad	83
5.1.1.2. Género	85
5.1.1.3. Tiempo de evolución	85
5.1.1.4. Fototipo.....	86
5.1.1.5. Antecedentes de carcinoma espinocelular	87
5.1.1.6. Antecedente de precáncer cutáneo-mucoso.....	88
5.1.1.7. Exposición ocupacional al sol.....	88
5.1.1.8. Factores predisponentes	89
5.1.1.9. Número de carcinomas	90
5.1.1.10. Localización	91

5.1.2. Hallazgos histopatológicos.....	94
5.1.2.1. Tamaño tumoral.....	95
5.1.2.2. Espesor tumoral.....	96
5.1.2.3. Nivel de invasión.....	96
5.1.2.4. Grado de diferenciación histopatológica.....	97
5.1.2.5. Subtipo histopatológico.....	98
5.1.2.6. Afectación de márgenes quirúrgicos.....	98
5.1.2.7. Infiltración perineural.....	99
5.1.2.8. Invasión vascular.....	100
5.1.3. Evolución de los pacientes tras el diagnóstico.....	100
5.1.4. Análisis por género.....	104
5.1.5. Análisis por grupo de edad.....	109
5.1.6. Análisis por fototipo.....	113
5.1.7. Análisis por localización.....	114
5.1.8. Análisis de los hallazgos histopatológicos.....	120
5.1.9. Diferencias generales entre casos metastásicos y no metastásicos.....	130
5.1.10. Estudio inmunohistoquímico.....	138
5.2. Estadística inferencial.....	147
5.2.1. Análisis de la supervivencia.....	150
6. DISCUSIÓN.....	153
7. CONCLUSIONES.....	165
8. BIBLIOGRAFÍA.....	169

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación del precáncer cutáneo-mucoso	26
Tabla 2. Diferentes grados de las neoplasias intraepiteliales queratinocíticas (KIN)	34
Tabla 3. Clasificación TNM del carcinoma espinocelular	41
Tabla 4. Estadiaje del carcinoma espinocelular.....	43
Tabla 5. Grados de Broders	52
Tabla 6. Ajuste de tasas de incidencia. Año 2003. Población estándar europea 2013... 81	
Tabla 7. Ajuste de tasas de incidencia. Año 2004. Población estándar europea 2013 ... 82	
Tabla 8. Ajuste de tasas de incidencia. Año 2005. Población estándar europea 2013 ... 82	
Tabla 9. Características clínico-demográficas de los pacientes	92
Tabla 10. Hallazgos histopatológicos.....	94
Tabla 11. Evolución de los pacientes	101
Tabla 12. Estadiaje de los tumores de la muestra.....	103
Tabla 13. Diferencias entre géneros	108
Tabla 14. Diferencias detectadas entre los diferentes grupos de edad	112
Tabla 15. Diferencias halladas entre los distintos fototipos	114
Tabla 16. Diferencias entre los casos por grado de diferenciación histopatológica.....	122
Tabla 17. Diferencias entre los subtipos histopatológicos	123
Tabla 18. Localización de los tumores que afectaban a márgenes de exéresis	128
Tabla 19. Diferencias detectadas entre los tumores que afectaban a márgenes	129
Tabla 20. Diferencias entre casos metastásicos y no metastásicos.....	137
Tabla 21. Características histopatológicas según expresión de cadherina E.....	139
Tabla 22. Características histopatológicas según expresión de EGFR.....	140
Tabla 23. Características histopatológicas según expresión de Ki-67.....	142
Tabla 24. Hallazgos del estudio inmunohistoquímico.....	146
Tabla 25. Variables cuantitativas predictoras de metástasis.....	147
Tabla 26. Correlación entre variables cuantitativas y espesor tumoral	148
Tabla 27. Variables cualitativas predictoras de metástasis.....	149
Tabla 28. Variables cualitativas inmunohistoquímicas predictoras de metástasis	149
Tabla 29. Variables cualitativas predictoras de recurrencia tumoral.....	150
Tabla 30. Factores asociados a la supervivencia libre de enfermedad	151
Tabla 31. Resumen de estudios publicados sobre carcinoma espinocelular y pronóstico	155

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Historia natural del carcinoma espinocelular.....	30
Figura 2. Iconografía de carcinomas espinocelulares in situ.....	31
Figura 3 Diferentes formas clínicas de carcinoma espinocelular invasor.....	32
Figura 4. Carcinoma espinocelular desarrollado sobre cicatriz de epidermolisis ampollosa.....	55
Figura 5. Grados de diferenciación histopatológica.....	72
Figura 6. Diferente expresión de cadherina E.....	75
Figura 7. Diferente expresión de EGFR.....	76
Figura 8. Incidencia anual de carcinoma espinocelular por rango de edad y sexo.....	83
Figura 9. Histograma que muestra las edades de los pacientes.....	84
Figura 10. Distribución por edades.....	84
Figura 11. Distribución por sexos.....	85
Figura 12. Tiempo de evolución antes del diagnóstico.....	86
Figura 13. Distribución de la población por fototipos.....	87
Figura 14. Diagnóstico de carcinoma espinocelular cutáneo durante los años previos.....	87
Figura 15. Antecedentes de precáncer cutáneo-mucoso.....	88
Figura 16. Porcentaje de pacientes expuestos profesionalmente al sol.....	89
Figura 17. Factores predisponentes detectados.....	90
Figura 18. Número de carcinomas diagnosticados.....	91
Figura 19. Localización de los tumores.....	92
Figura 20. Diámetro del tumor.....	95
Figura 21. Espesor tumoral.....	96
Figura 22. Nivel de invasión.....	97
Figura 23. Grado de diferenciación histopatológica.....	97
Figura 24. Subtipo histopatológico.....	98
Figura 25. Afectación de márgenes quirúrgicos.....	99
Figura 26. Invasión perineural.....	99
Figura 27. Invasión vascular.....	100
Figura 28. Desarrollo de nuevos carcinomas.....	101
Figura 29. Evolución de los carcinomas.....	102
Figura 30. Desarrollo de metástasis.....	102
Figura 31. Éxito durante el seguimiento.....	104
Figura 32. Distribución de grupos de edad por género.....	105
Figura 33. Localización por género.....	106
Figura 34. Diámetro tumoral por grupos de edad.....	109
Figura 35. Espesor tumoral por grupo de edad.....	110
Figura 36. Porcentaje de metástasis según localización.....	115
Figura 37. Proporción de género en las diferentes localizaciones.....	115
Figura 38. Diferencias de espesor tumoral entre las distintas localizaciones.....	117
Figura 39. Diferencias de tamaño clínico tumoral entre las diferentes localizaciones.....	118
Figura 40. Grados de diferenciación histopatológica por localización.....	118
Figura 41. Invasión perineural por localización.....	119
Figura 42. Localizaciones de los tumores que presentaban infiltración perineural.....	120
Figura 43. Distribución de los casos con invasión perineural según grado de diferenciación histopatológica.....	121
Figura 44. Diferencias de tasas de metástasis según espesor tumoral.....	124
Figura 45. Diferencias de tasas de metástasis según nivel de invasión.....	125
Figura 46. Diferencias de tasas de invasión perineural según espesor tumoral.....	125

Figura 47. Diferencias de afectación de márgenes de exéresis según espesor tumoral	126
Figura 48. Diferencias de tasa de metástasis según la afectación de márgenes	130
Figura 49. Tasas de diferenciación histopatológica en casos metastásicos y no metastásicos	131
Figura 50. Diferencias de tiempo de evolución antes del diagnóstico de los carcinomas entre casos metastásicos y no metastásicos	132
Figura 51. Diferencias de tamaño tumoral entre los casos metastásicos y no metastásicos	132
Figura 52. Diferencias del espesor tumoral entre los casos metastásicos y los no metastásicos	133
Figura 53. Diferencias del nivel de invasión entre casos metastásicos y no metastásicos	134
Figura 54. Diferencias de tasas de invasión perineural entre casos metastásicos y no metastásicos	134
Figura 55. Diferencias de afectación de márgenes entre casos metastásicos y no metastásicos	135
Figura 56. Diferencias de localizaciones entre casos metastásicos y no metastásicos	136
Figura 57. Diferencias de expresión de cadherina E entre casos metastásicos y no metastásicos	143
Figura 58. Diferencias de expresión de EGFR entre casos metastásicos y no metastásicos	144
Figura 59. Diferencias de expresión de Ki-67 entre casos metastásicos y no metastásicos	145
Figura 60. Curva de Kaplan-Meier que muestra el tiempo desde el diagnóstico del carcinoma hasta el desarrollo de metástasis	151
Figura 61. Curva de supervivencia que compara los tumores de menos de 12 meses de evolución frente a los de más de 12 meses de evolución	152
Figura 62. Curva de supervivencia que compara el intervalo libre de enfermedad entre el caso con invasión vascular y los casos sin invasión vascular.....	152

1.INTRODUCCIÓN

1.1 Carcinoma Espinocelular: Antecedentes históricos

El carcinoma espinocelular, también denominado carcinoma escamoso o carcinoma epidermoide, es la segunda neoplasia maligna de piel más frecuente, la primera si considerásemos las queratosis actínicas como verdaderos carcinomas espinocelulares in situ.¹

Existen descripciones en papiros egipcios que reflejan lo que se denominaba como “úlceras cutáneas que llevaban a la muerte”. Siglos después, durante la edad media se denominaron cancroides. En 1896 Ranvier realiza los primeros estudios histopatológicos relevantes, observando que estos tumores presentan una estructura similar a la epidermis. El término “carcinoma espinocelular” es acuñado en 1900 por Krompecher (Mallory lo denominaría en 1910 como epidermoide y Broders en 1921 como escamoso). Las primeras descripciones de posibles asociaciones etiológicas en el carcinoma espinocelular cutáneo se remontan al siglo XVIII, cuando Sir Percival Pott publica en 1775 sus “*Observaciones quirúrgicas*” donde pone de manifiesto la relación entre el carcinoma espinocelular de escroto y la exposición al hollín de las chimeneas. Durante la revolución industrial se describieron otros agentes etiológicos como el arsénico, coaltar y otros productos industriales.² Sería Paul Unna el que a finales del siglo XIX asociase la exposición solar a cambios precancerosos en la piel de marineros. Más tarde, otros dermatólogos observan que las queratosis actínicas son más frecuentes en trabajadores del campo. En 1930 la radiación ultravioleta se reconoce ya como un carcinógeno y así es publicado en la *Journal of the American Medical Association*.³ En 1985 Miller describe las mutaciones específicas producidas por la radiación ultravioleta que llevan a la formación de los denominados “fotoproductos del ADN” y que supondría el factor iniciador de la oncogénesis a nivel epidérmico.⁴

Las primeras variantes clínicas del carcinoma espinocelular comenzaron a estudiarse a principios del siglo XX. Las formas verrucosas de carcinoma espinocelular comienzan a describirse a partir de Bushcke y Lowenstein que en 1925 publican un artículo sobre el “condiloma acuminado del pene similar a carcinoma”⁵, actualmente denominado como condilomatosis gigante de Bushcke-Lowenstein. Ya en 1948 Ackerman describe otra variante de carcinoma verrucoso, la papilomatosis oral florida.⁶ La última variante de carcinoma verrucoso descrita fue el epiteloma cuniculatum, en 1954 por Aird.⁷

Respecto a las variantes histológicas, destacan la descripción del carcinoma espinocelular fusocelular en 1937 por Martin y Stewart⁸, el acantolítico en 1947⁹, el de células claras por Kuo en 1980¹⁰, el de células en anillo de sello por Cramer y Heggeness en 1989¹¹ (este mismo año Haneke describe el desmoplásico)¹², el papilar por Landman en 1990¹³, y el pigmentado en 1998 por Jurado.¹⁴

En 1932 Broders establece una clasificación en cuatro grados según el porcentaje de células tumorales bien diferenciadas.¹⁵ Esta estadificación se convertiría en un factor muy relevante a la hora de establecer el pronóstico del carcinoma espinocelular, aunque con el paso de los años ha ido ganando importancia más el grado de diferenciación histopatológica general del tumor que el porcentaje de células tumorales bien diferenciadas.

1.2. Epidemiología

1.2.1. Incidencia

Los estudios epidemiológicos para el cáncer cutáneo no melanoma son dificultosos fundamentalmente debido a que no se documentan generalmente en registros como el del National Cancer Institute, aunque se estima que en los Estados Unidos la incidencia ronda los 200.000 nuevos casos al año.¹⁶ A la ausencia de registros estandarizados de cáncer cutáneo no melanoma se añade que muchos pacientes sufren más de una neoplasia a lo largo de su vida, no registrándose tampoco los sucesivos tumores que aparecen en estos sujetos. Se produce un incremento anual de queratosis actínicas (precursor de carcinoma espinocelular) y carcinoma espinocelular, aumentando paralelamente la morbilidad de los pacientes y el consumo de recursos sanitarios.¹⁷

A nivel mundial se detecta un aumento de la incidencia de carcinoma espinocelular en relación con la latitud, diagnosticándose más casos en los países más cercanos al ecuador¹⁸, debiéndose a la mayor incidencia de radiación ultravioleta, el principal agente etiológico.¹⁹ La mayor incidencia mundial se detecta la población blanca de Harare (Zimbabue) y en Europa en Ginebra (Suiza).²⁰ En nuestro país la ciudad con mayor incidencia de carcinoma espinocelular durante los últimos 20 años es Mallorca.²¹

La incidencia anual de cáncer cutáneo en España es de 84 por cada 10⁵ habitantes, representando el carcinoma espinocelular el 32% de esta incidencia (26 por cada 10⁵). En nuestro medio se ha detectado un aumento progresivo de la incidencia anual, llegando a alcanzar incrementos de hasta un 40,65% en estudios epidemiológicos llevados a cabo en nuestro medio entre 1985 y 1989, explicándose este aumento de la

prevalencia en parte por el envejecimiento de la población.²² Estudios realizados entre 1978 y 2002 a nivel mundial detectan aumentos en la incidencia del carcinoma espinocelular más marcados en la población femenina, si bien la incidencia global continúa siendo más alta en varones.²¹ Factores como el aumento de la exposición al sol, el aumento de las actividades realizadas al aire libre, el cambio en los estilos de vestir, la mayor longevidad de la población y la depleción de la capa de ozono supondrían factores claves en ese aumento de la incidencia anual y de la prevalencia.²³

1.2.2. Edad y sexo

El efecto acumulativo de la exposición a la radiación ultravioleta se expresa por la elevada frecuencia relativa de carcinoma espinocelular en mayores de 65 años.²⁰

El carcinoma espinocelular afecta con mayor frecuencia a varones de raza blanca con edades por encima de los 45 años.²⁰ La mayor frecuencia de carcinoma espinocelular en varones está también relacionada con la fotoexposición, ya que profesiones como la pesca, la agricultura y la albañilería, en las cuales el nivel de fotoexposición es alto, clásicamente han sido desempeñadas por varones. Sin embargo el patrón de distribución está mostrando una tendencia a igualarse, apareciendo cambios en la fotoexposición recreativa y el empleo de cabinas de luz ultravioleta, actualmente más frecuentadas por mujeres. Asimismo se detectan variaciones en las localizaciones entre los diferentes sexos, de forma que los carcinomas espinocelulares de cuero cabelludo y pabellón auricular se observan con mayor frecuencia en varones. Se estima que entre un 40-50% de sujetos por encima de los 40 años de edad presenta queratosis actínicas.

Se ha comprobado que por encima de los 85 años el carcinoma espinocelular es el principal causante de muertes atribuibles a cáncer de piel. Así pues paralelamente hay un aumento de la incidencia de carcinoma espinocelular en poblaciones de mayor edad y esto a su vez se relaciona con un peor pronóstico.²⁴

1.2.3. Factores de riesgo

El principal agente etiológico del carcinoma espinocelular es la exposición a la radiación ultravioleta, de forma que todos aquellos factores que aumentan el tiempo de exposición de la superficie cutánea o que disminuyen los mecanismos de protección frente a los daños ocasionados por la radiación ultravioleta son los principales factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma espinocelular. El mecanismo por el cual la radiación ultravioleta induce la aparición del carcinoma espinocelular se cree debido a la mutación que se produce en el ADN, a nivel de la región genética que codifica la proteína p53. Este mecanismo consistiría en la formación de dímeros de timidina (CC → TT), que darían lugar a fotoproductos (dímeros de pirimidina-ciclobutano y pirimidina-pirimidona) que crearían alteraciones en la función normal de la p53, con la consiguiente inhibición del mecanismo bloqueador de alteraciones en el genoma de las células. De este modo las células con alteraciones genéticas y potencialmente neoplásicas no sufrirían la reparación en su genoma y, en caso de que ésta no se produjese, tampoco entrarían en apoptosis, con la consiguiente formación de un clon de células tumorales que darían lugar al carcinoma. En esta cascada de alteraciones en la función del “guardián del genoma” que ejerce la p53 se han implicado sobre todo las radiaciones ultravioleta B (UVB). Las radiaciones ultravioleta A (UVA) participarían en la promoción de la neoplasia, actuando sobre el sistema inmunológico local y permitiendo la progresión del carcinoma espinocelular.^{25, 26} Así pues, antes del

desarrollo del carcinoma espinocelular invasor hay una serie de mutaciones que permiten el desarrollo de la neoplasia en la epidermis (fase de inducción) y la posterior progresión es multifactorial y depende, entre otras cosas, de la inmunidad del huésped. Antes del desarrollo del carcinoma escamoso existen por tanto en muchas ocasiones unas lesiones precursoras que denominamos en su conjunto precáncer cutáneo-mucoso o KIN (Keratinocytic Epithelial Neoplasia), que aunque en su mayoría está relacionado con la exposición solar, a veces existen otras formas menos frecuentes relacionadas con otros agentes físicos, químicos e incluso infecciosos. (Tabla 1).²⁷

Tabla 1. Clasificación del precáncer cutáneo-mucoso

Precáncer cutáneo

Por agentes físicos	Queratosis actínicas
	Queratosis sobre radiodermitis
	Queratosis sobre quemaduras térmicas
Por sustancias químicas	Queratosis arsenicales
	Queratosis por breas y minerales

Precáncer mucoso

Mucosa oral	Leucoplasia
Semimucosa labial	Queilitis actínica
Mucosa genital	Condilomas acuminados
	Liquen escleroatrófico
	Papulosis bowenoide

Por encima de 70.000 horas de fotoexposición (lo que equivale a 32 años tomando 6 horas diarias el sol) el riesgo de desarrollar un carcinoma espinocelular crece de forma casi exponencial. Los profesionales que ejercen su actividad laboral expuestos de forma crónica al sol tienen una mayor prevalencia de carcinoma espinocelular.^{20, 28} Asimismo los sujetos con fototipos de Fitzpatrick I y II presentan mayor riesgo de desarrollar carcinoma espinocelular al encontrarse menos protegidos frente a la radiación ultravioleta ya que sus melanocitos producen menos melanina.²⁹

En los últimos años se está detectando una importancia creciente del virus del papiloma humano (VPH) en la génesis del carcinoma espinocelular, y la prevalencia de la infección por éste en la población general cobra especial importancia en su epidemiología. Destacan sobre todo los VPH de alto riesgo (16 y 18) que aparecen fundamentalmente en carcinomas espinocelulares del área ano-genital, de los dedos, algunos casos de enfermedad de Bowen y en carcinomas de mucosa orofaríngea. Ambos genotipos suponen el 50 y 20% respectivamente de los VPH oncogénicos. Otros genotipos de alto riesgo son: 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66. Todos los papilomavirus de alto riesgo son catalogados como carcinógenos de grupo 1 por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.³⁰ Los de bajo riesgo (6 y 11) se han relacionado fundamentalmente con la enfermedad de Buschke-Löwenstein. Por otro lado se han vinculado determinados tipos de VPH (los genotipos 5 y 8, también denominados beta-papilomavirus) con la Epidermodisplasia Verruciforme, sobre todo en pacientes inmunodeficientes, suponiendo esta patología un importante factor de riesgo para la aparición de carcinoma espinocelular.^{31, 32, 33} En un estudio sobre 8 muestras de Eritroplasia de Queyrat, todas presentaban genoma del VPH 8, siete asociadas a coinfección por el genotipo 16 y cuatro con los genotipos 39 y/o 51.³⁴ El

mecanismo por el cual los VPH aumentan el riesgo de carcinoma espinocelular se basa en la actuación de dos proteínas (E6 y E7) sobre proteínas supresoras tumorales (p16 y Rb respectivamente). En relación a los VPH 5 y 8, parece ser que la diana sería la proteína Bak a través de la proteína E6. En el estudio de Pfefferle y colaboradores se evidenció asimismo un importante papel de la proteína E2 en la oncogénesis de ratones inmunodeprimidos infectados por el VPH-8.³⁵ Independientemente de estos mecanismos, parece ser que los VPH pondrían también en marcha mecanismos inmunosupresores locales para “escapar” del sistema inmunitario. Al margen de esta acción de los beta-papilomavirus, es necesaria la acción de otros factores como la exposición a la RUV para que se produzca la aparición de carcinoma espinocelular.

En relación con otros factores de riesgo, la inmunidad supone el principal freno a la progresión del carcinoma espinocelular de modo que déficits de la función del sistema inmune determinan un mayor riesgo para el desarrollo de carcinoma espinocelular. En este sentido el aumento creciente del empleo de drogas inmunosupresoras en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, sobre todo de corazón, riñón e hígado, se ha traducido igualmente en un aumento de la prevalencia de carcinoma espinocelular.³⁶

1.3. Historia natural del carcinoma espinocelular

El término precancerosis lo introdujo Dubreuilh en 1896 y define a aquellos cambios tisulares cuya evolución natural lleva al desarrollo de un tumor maligno. Las precancerosis cutáneomucosas suponen un grupo de dermatosis sobre las que estadísticamente se desarrollan con mayor frecuencia un tumor maligno, pero no en todos los casos, y que poseen ciertos rasgos citológicos de atipia y desorganización

arquitectural, pero que pueden desaparecer espontáneamente si se suspende el factor carcinógeno. Algunos autores distinguen las precancerosis en sentido estricto (queratosis y queilitis actínica, queratosis químicas y físicas, Enfermedad de Bowen y Eritroplasia de Queyrat) y precancerosis facultativas que incluyen las lesiones inflatorias o cicatriciales crónicas capaces de desarrollar una neoplasia.³⁷ Según su agente causal distinguimos precancerosis físicas, precancerosis químicas, y genodermatosis. Actualmente persiste el término precancerosis debido a su utilidad como criterio de clasificación, pero en términos oncológicos actualizados deberían ser consideradas como verdaderos “carcinomas in situ” en los que existe distinto riesgo de evolucionar hacia un carcinoma invasivo.³⁷

El porcentaje de lesiones precancerosas que evolucionan a carcinoma espinocelular es variable, con cifras que varían desde el 0,075% hasta el 20%.¹ Asimismo no todos los carcinomas espinocelulares asientan sobre lesiones precancerosas previas, estimándose que alrededor del 3% surgen “de novo” y además parece ser que estos carcinomas tienden a mostrar un carácter más agresivo.²³ El tiempo medio que parece que tardan en evolucionar las queratosis actínicas a carcinomas espinocelulares oscila alrededor de los 2 años.³⁸ La teoría de la fotomutagénesis explica cómo la radiación ultravioleta induce mutaciones en el ADN de los queratinocitos y da lugar a los fotoproductos que alteran la función de la p53. Los principales fotoproductos del ADN son los dímeros de pirimidina-ciclobutano, suponiendo hasta un 85%, mientras que los dímeros de pirimidina-6,4-pirimidona oscilan entre el 10 y el 30% (Figura 1).

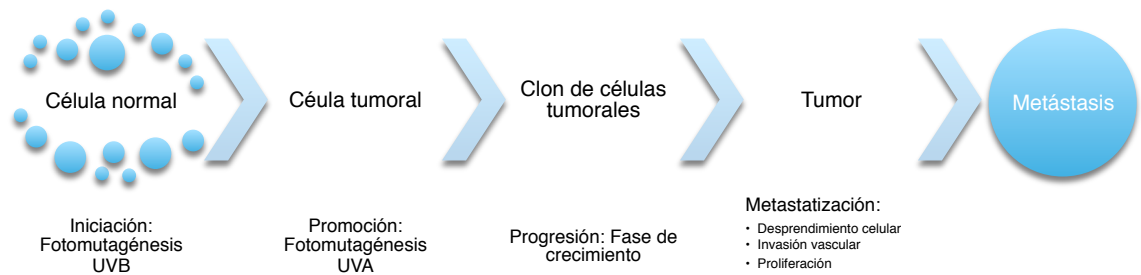


Figura 1. Historia natural del carcinoma espinocelular

1.4. Características clínicas del carcinoma espinocelular

Las diferentes formas clínicas de carcinoma espinocelular son:

- Carcinomas intraepidérmicos: Enfermedad de Bowen, Eritroplasia de Queyrat.
- Carcinomas invasivos localizados: Cuerno cutáneo, carcinoma ulcerado, cupuliforme, ulcerovegetante y verrucoso.
- Carcinomas penetrantes y destructores.

La Enfermedad de Bowen (forma in situ) se manifiesta como máculas o placas eritematosas con o sin descamación, bien delimitadas y asintomáticas, de crecimiento lento y centrífugo. A nivel del glande se presenta la Eritroplasia de Queyrat y suele aparecer como una placa aterciopelada y bien delimitada que puede confundirse con otras entidades como la balanitis de Zoon o una candidiasis.



Figura 2. Iconografía de carcinomas espinocelulares in situ. En la imagen de la izquierda se evidencia una placa eritematosa correspondiente a Enfermedad de Bowen. A la derecha se aprecian placas aterciopeladas de una Eritroplasia de Queyrat.

Por otro lado, las formas invasivas tienen diferentes morfologías, desde costras queratósicas que se proyectan varios milímetros en superficie, formando un cuerno cutáneo, hasta masas vegetantes o verrucosas, incluso úlceras crónicas que a nivel de miembros inferiores pueden simular úlceras de origen vascular y que a veces son la evolución crónica de úlceras tórpidas o lesiones de osteomielitis crónica que acaban degenerando a un carcinoma (úlceras de Marjolin). En ocasiones los carcinomas tienen un patrón de crecimiento rápidamente destructivo y terebrante, con gran potencial invasor y metastásico.

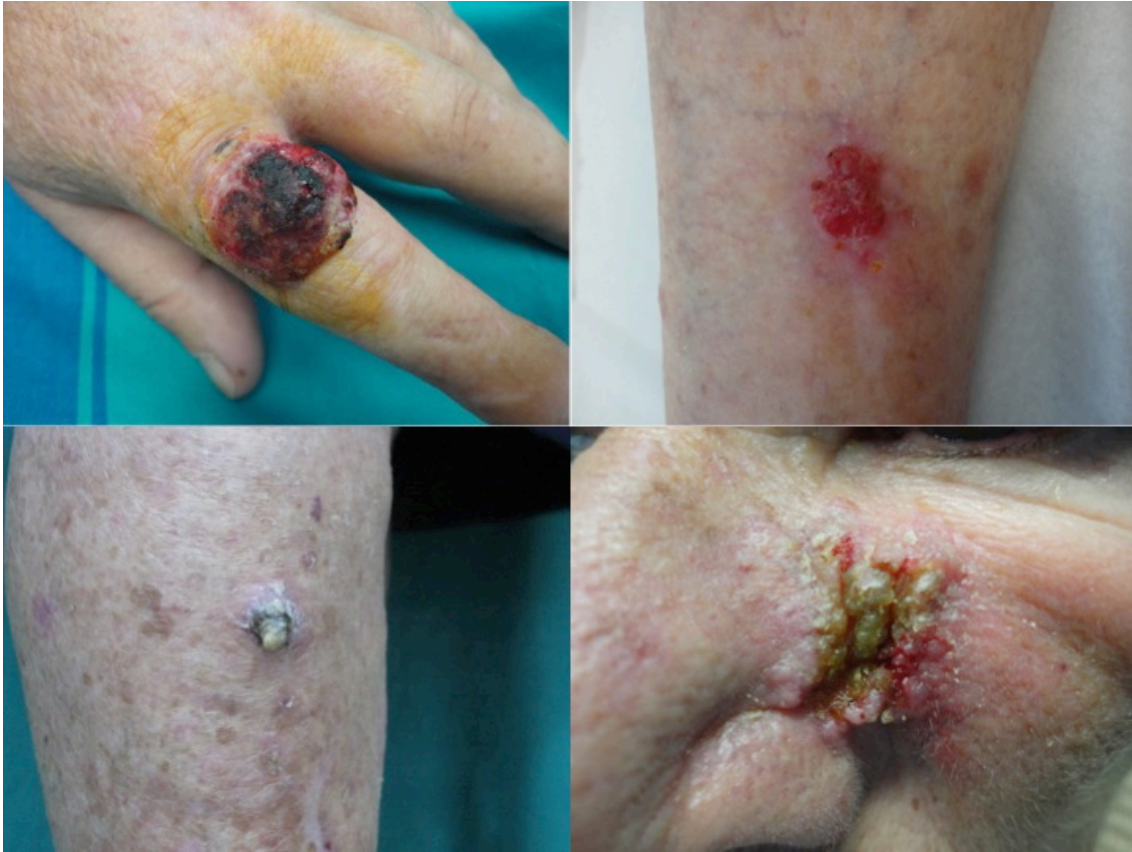


Figura 3 Diferentes formas clínicas de carcinoma espinocelular invasor. En la imagen superior izquierda se evidencia un carcinoma cupuliforme en el dedo. A la derecha se evidencia una forma ulcerada. En la imagen inferior izquierda se muestra un cuerno cutáneo. La imagen inferior derecha evidencia una forma penetrante.

Esta variedad morfológica hace que en muchas ocasiones haya que hacer un diagnóstico diferencial amplio. Las formas in situ deben diferenciarse de la psoriasis, la dermatitis seborreica, la queratosis actínica, el carcinoma basocelular superficial y la enfermedad de Paget. Por otro lado, las formas invasivas pueden confundirse con la queratosis actínica, el carcinoma basocelular, las verrugas vulgares, la queratosis seborreica, el melanoma maligno amelanótico, el carcinoma de células de Merkel, la hiperplasia pseudoepiteliomatosa, el fibrosarcoma y el fibroxantoma atípico.³⁹

1.5. Histopatología

El carcinoma espinocelular es una neoplasia maligna que procede de los queratinocitos del estrato espinoso de la epidermis. Se caracteriza por una proliferación de queratinocitos atípicos, que se extienden desde la epidermis hacia la dermis. Hay pleomorfismo celular y nuclear, nucléolos prominentes, células multinucleadas y figuras mitóticas atípicas. Puede haber queratinización celular individual y pequeños focos de queratinización incompleta, llamados perlas córneas.⁴⁰

En la actualidad, el carcinoma epidermoide, desde el punto de vista histopatológico, se clasifica como bien diferenciado, moderadamente diferenciado o pobremente diferenciado, dependiendo de la proporción de células diferenciadas en relación con las indiferenciadas. Además del grado de diferenciación, se deben valorar la profundidad de la lesión y el grado de invasión a nivel de las diferentes capas de la piel.⁴⁰

La historia natural comienza con la proliferación de una clona de células tumorales que al principio afecta sólo a la capa basal de la epidermis con brotes de crecimiento irregular hacia abajo o puede afectar de forma heterogénea a la epidermis. En estos estadios iniciales clínicamente nos encontramos con las queratosis actínicas. Además de las queratosis actínicas, otras formas de precáncer son las queratosis sobre áreas de radiodermatitis, queratomas sobre quemaduras, queratosis arsenicales, y a nivel de mucosas la queilitis actínica, la leucoplasia, y papulosis bowenoide. En estadios más tardíos el grado de displasia es mayor y la proliferación abarca todo el espesor de la epidermis, respetando la unión dermoepidérmica, sin rebasar la membrana basal. Hablamos entonces del carcinoma in situ. Como variantes del carcinoma in situ nos encontramos la Enfermedad de Bowen y la Eritroplasia de Queyrat. Algunos autores

consideran el precáncer cutáneo-mucoso y el carcinoma in situ como un continuo, englobándose todo como carcinoma espinocelular en distintas fases de evolución.⁴¹

El carcinoma espinocelular típico presenta células de citoplasma amplio eosinófilico, núcleo grande y, a menudo, vesicular. Existe queratinización central variable y formación de perlas córneas o queratinización de células individuales, dependiendo de la diferenciación del tumor.

Tabla 2. Diferentes grados de las neoplasias intraepiteliales queratinocíticas (KIN)

KIN I	Discreta atipia focal de los queratinocitos del tercio inferior de la epidermis.
KIN II	Moderada atipia focal de los queratinocitos de al menos los dos tercios inferiores de la epidermis. Hiperqueratosis focal alternando con paraqueratosis y ortoqueratosis que respetan los orificios foliculares y sudoríparos y acantolisis con grupos de queratinocitos en el interior de las hendiduras intraepidérmicas.
KIN III	Intensa proliferación de queratinocitos atípicos, difusa, afectando a todo el grosor de la epidermis, paraqueratosis, acantosis, papilomatosis y afectación de anejos.

1.5.1. Variantes histopatológicas

Existen diferentes variantes de carcinoma espinocelular, de las cuales, algunas parecen tener relación con el pronóstico.

La variante acantolítica, también denominada pseudoglandular o adenoide, se compone de estructuras epiteliales sólidas y pseudoglandulares (tubulo-alveolares) producidas por la pérdida de cohesión de las células tumorales. Recientemente se sabe que en la pérdida de cohesión entre los queratinocitos del carcinoma espinocelular acantolítico puede derivar de una disminución en la expresión de moléculas de adhesión intercelular, fundamentalmente la sindecano-1 y la cadherina E.⁴²

La variante fusocelular se caracteriza por una proliferación de células fusiformes que invade la dermis sin formar cordones ni nidos, con o sin conexión a la epidermis suprayacente. Se pueden apreciar células gigantes pleomórficas y mitosis, con extensión hacia dermis profunda, subcutis y fascia. A veces puede resultar difícil de diferenciar de otras neoplasias fusocelulares tales como el melanoma de células fusiformes, el leiomioma, el dermatofibrosarcoma protuberans o el fibroxantoma atípico, pudiendo resultar útil el empleo de la tinción de citoqueratinas 5/6, así como otros marcadores inmunohistoquímicos tales con el CD34, CD10, actina, desmina, melan-A, HMB-45.^{43,44}

El carcinoma verrucoso, está fuertemente asociado a la infección por el VPH, fundamentalmente los genotipos 6 y 11, siendo el epiteloma cuniculatum el más frecuente.⁴⁵ Posee un patrón de crecimiento exo-endofítico, con células bien diferenciadas y pronunciada hiperqueratosis y acantosis. El tumor invade en profundidad la dermis, formando abscesos intradérmicos colmados de queratina que pueden conectar con la superficie formando estructuras similares a “madrigueras de conejos”. El estroma de alrededor puede demostrar un infiltrado linfocitario con

histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas. Muchas veces es difícil establecer el diagnóstico con biopsias incisionales dada la escasa atipia que muestran las células en estas lesiones.⁴⁶

En el condiloma gigante de Buschke-Löwenstein se suele apreciar una importante acantopapilomatosis, con hiperqueratosis paraqueratósica, capa granulosa prominente, y células vacuoladas similares a los coilocitos. Proyecciones afiladas se extienden dentro de la dermis, algunas formando senos llenos de queratina. Un denso infiltrado inflamatorio suele estar presente y hay discreta atipia. En la papilomatosis oral florida se observa un tumor bien circunscrito con marcada papilomatosis e hiperqueratosis. Anchas proyecciones bulbosas de la epidermis se extienden hacia el estroma, con un denso infiltrado inflamatorio y discreta atipia.

Respecto a la variante de células claras se discute si se debe a un acúmulo de glucógeno o a degeneración hidrópica como consecuencia de un proceso degenerativo.⁴⁷ Cuando el núcleo de estas células claras está desplazado a la periferia del citoplasma las células tumorales adquieren un aspecto de células en anillo de sello. Al contrario de otros tumores que presentan esta variación en la morfología celular a causa de la acumulación de mucina (por ejemplo en el carcinoma basocelular con células “en anillo de sello”) esta variante podría deberse a un proceso degenerativo. No se ha demostrado que este tumor tenga un peor pronóstico que el carcinoma espinocelular clásico.⁴⁸

Sólo se han descrito siete casos de carcinoma espinocelular papilar. A nivel histológico se aprecian masas exofíticas pediculadas con frondas papilares permeadas por centros fibrovasculares. Las células adyacentes al estroma son más pequeñas, con citoplasma pequeño y basófilo, mientras que las células más superficiales muestran un citoplasma claro o eosinófilo. Se pueden ver atipia nuclear y figuras mitóticas, invasión

focal del estroma y un denso infiltrado inflamatorio de linfocitos, plasmáticas y neutrófilos.⁴⁹

El carcinoma pigmentado muestra células escamosas y melanocitos. Se aprecia una mezcla de células epitelioides pleomórficas junto a células cargadas de pigmento, y ocasional formación de perlas córneas. La presencia de melanocitos parece tener más una naturaleza reactiva, no teniendo relación con el proceso proliferativo del tumor.⁵⁰

Finalmente, el carcinoma espinocelular desmoplásico tiene un gran poder metastásico y de recurrencia. Se aprecia un crecimiento de patrón trabecular, con delgadas columnas de células epiteliales atípicas y marcado estroma reactivo desmoplásico. La desmoplasia puede objetivarse focalmente en el carcinoma espinocelular clásico, de modo que estrictamente se define el carcinoma espinocelular como desmoplásico cuando se aprecia desmoplasia en al menos el 30% de la masa tumoral.⁵¹

1.6. Factores pronósticos clásicos

Los primeros estudios sobre pronóstico y riesgo de metástasis de este tumor datan de mediados del siglo pasado. En 1957 Katz y colaboradores hacen un estudio con seguimiento a cinco años de 413 pacientes con un total de 577 carcinomas, describiendo una tasa de metástasis del 2,6% (excluyendo las metástasis al diagnóstico).⁵² En 1965 Lund estudia un total de 3.700 carcinomas, hallando una tasa del 0,1%, si bien en este estudio se excluían los tumores que se localizaban en labio inferior y genitales.⁵³ Tres años después Epstein y colaboradores realizan un estudio similar en 6.900 tumores, hallando cifras mayores (2% de casos metastásicos).⁵⁴ El estudio más grande sobre pronóstico en carcinoma espinocelular es el realizado por Rowe en 1992: un

metaanálisis de 71 estudios que incluía no sólo artículos de dermatología, sino también de radiología, otorrinolaringología, cirugía plástica, oncología, cirugía y anatomía patológica, con un tamaño muestral total de 10.599 casos. Este estudio reveló una tasa de metástasis del 2,3% (en casos en los que el seguimiento era de menos de 5 años) y del 5,2% (en casos en los que el seguimiento era de más de 5 años).⁵⁵ En líneas generales se estima que la tasa de supervivencia libre de enfermedad tras la exéresis del carcinoma espinocelular es del 90% a los 5 años⁵⁶ con una tasa de mortalidad del 1%.⁵⁷

Se consideran carcinomas espinocelulares de alto riesgo aquellos carcinomas que tienen un riesgo de recidiva, metástasis ganglionares y/o a distancia mayor del 5%, en base a las características del tumor y factores del propio paciente.⁵⁸ Martorell-Calatayud y colaboradores lo definen como toda aquella lesión tumoral de células escamosas que atraviesa la membrana basal y que presenta alto riesgo de metástasis subclínicas, siendo clínicamente N0 y establecen una serie de criterios mayores y menores para definir el riesgo⁵⁹:

- Criterios mayores:
 - o Clínicos: Antecedente personal de Epidermólisis ampollosa distrófica recesiva, Epidermodisplasia verruciforme, Disqueratosis congénita, Xeroderma pigmentoso, Albinismo oculocutáneo, Inmunodepresión por Trasplante de órgano sólido (corazón y pulmón), Enfermedad hematológica (leucemia linfática crónica, linfoma linfocítico de célula pequeña), localización (labio, anogenital, pabellón auricular), Recurrencia tumoral, diámetro tumoral mayor de 5 cm.
 - o Histopatológicos: Espesor tumoral mayor de 6 mm, invasión perineural (nervios de diámetro $\geq 0,1$ mm), invasión ósea.

- Criterios menores:
 - Clínicos: Inmunodepresión por Trasplante de órgano sólido (riñón e hígado) desarrollo de la lesión sobre lesión preexistente (cicatriz, área de radiodermatitis), diámetro tumoral de 2 a 5 cm, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
 - Histopatológicos: Espesor tumoral de 2 a 6 mm, Tumoración pobremente diferenciada, variantes de carcinoma espinocelular acantolítico, de células aisladas o basoescamoso, infección por papilomavirus de la pieza histológica en paciente inmunodeprimido, invasión linfo-vascular.

Un carcinoma espinocelular se considerará de alto riesgo si la tumoración reúne:

- a) 3 criterios mayores
- b) 2 criterios mayores y 2 criterios menores
- c) 1 criterio mayor y 4 criterios menores.

Las guías del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) en su versión de 2015 definen los siguientes criterios de carcinoma espinocelular de alto riesgo, considerándose cada uno de los criterios por separado y atribuyendo un peor pronóstico al tumor independientemente del resto de criterios⁶⁰:

- Relación localización/tamaño:
 - Más de 20 mm en área L (tronco y extremidades -excluyendo región pretibial, manos, pies, aparato ungueal y muñecas).

- Más de 10 mm en área M (mejillas, frente, cuero cabelludo, cuello y región pretibial).
 - Más de 6 mm en área H (región centrofacial, párpados, cejas, área periorbitaria, nariz, labios, mentón, mandíbula, región pre y retroauricular, región temporal, pabellón auricular, genitales, manos y pies.
- Límites mal definidos.
 - Recidiva tumoral.
 - Inmunosupresión.
 - Radiación o inflamación crónica en el sitio de aparición del carcinoma.
 - Tumor de rápido crecimiento.
 - Síntomas neurológicos asociados.
 - Pobre diferenciación histopatológica.
 - Subtipos adenoide, adenoescamoso (con abundante mucina), o desmoplásico.
 - Espesor tumoral de más de 2 mm, Clark IV o V.
 - Invasión perineural o vascular.

La clasificación de la *American Joint Committee of Cancer* para el estadiaje del carcinoma espinocelular se resume en la Tabla 3 y la Tabla 4.⁶¹

Tabla 3. Clasificación TNM del carcinoma espinocelular

T: TAMAÑO TUMORAL	
TX	El tumor primario no se puede localizar.
T0	No existe evidencia del tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Carcinoma de menos de 2 cm en su diámetro mayor de extensión con menos de dos factores de riesgo* .
T2	Carcinoma de más de 2 cm en su diámetro mayor o tumor de cualquier tamaño con más de dos factores de riesgo* .
T3	Invasión tumoral del maxilar, mandíbula, órbita o hueso temporal .
T4	Invasión tumoral ósea o extensión perineural en la base craneal.

(*)Factores de alto riesgo para el tumor primario: profundidad/invasión de más de 2mm de grosor; nivel de Clark mayor de IV; invasión perineural; localización anatómica (pabellón auricular o labios); grado de diferenciación histológica (pobrementemente diferenciado o no diferenciado).

Tabla 3. Clasificación TNM del carcinoma espinocelular (continuación)

N: AFECTACIÓN DE GANGLIOS	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados.
N0	No existen metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en un único ganglio linfático ipsilateral al tumor de 3 cm o menos en su mayor dimensión.
N2	Metástasis en un ganglio linfático ipsilateral al tumor, mayor de 3 cm en su diámetro mayor pero menor de 6 cm o múltiples ganglios ipsilaterales que no excedan los 6 cm o múltiples ganglios bilaterales o contralaterales no mayores de 6 cm.
N2a	Metástasis en un ganglio linfático ipsilateral al tumor, mayor de 3 cm en su diámetro mayor, pero menor de 6 cm.
N2b	Múltiples ganglios ipsilaterales que no excedan los 6 cm.
N2c	Múltiples ganglios bilaterales o contralaterales no mayores de 6 cm.
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su diámetro mayor.

M: METÁSTASIS A DISTANCIA

M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 4. Estadaje del carcinoma espinocelular

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Estadio IV	T1-3	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

1.6.1. Factores clínicos

1.6.1.1. Tamaño tumoral

El tamaño tumoral ha sido uno de los factores pronósticos clásicos. Clásicamente se ha establecido el punto de corte en el que el tumor se consideraba de alto riesgo cuando rebasa los 2 cm.⁶² Así pues, los resultados obtenidos en el primer metaanálisis con un tamaño muestral de más de 1.000 pacientes con carcinoma espinocelular establece que el tamaño tumoral horizontal es un parámetro independiente de riesgo de metástasis en el carcinoma espinocelular. De esta forma, el riesgo de metástasis en lesiones menores o iguales a 2 cm es del 0,01%. En contraste, los tumores de más de 2 cm desarrollan metástasis en un 10% de casos. De ellos, los que se

encuentran entre 2 y 5 cm desarrollan metástasis en el 7% de los casos, mientras que los que superan los 5 cm de tamaño desarrollan metástasis hasta en un 20% de casos.⁵⁹ Sin embargo en ocasiones tumores de grandes dimensiones no comportan un peor pronóstico y por el contrario tumores pequeños tienen un comportamiento más agresivo, como observan Veness y colaboradores en su estudio prospectivo sobre 266 carcinomas metastásicos de cabeza y cuello, que en su mayoría eran de dimensiones por debajo de los 2 cm.⁵⁸ En un estudio de De Lima y colaboradores sobre 57 casos de carcinoma espinocelular localmente avanzado de tronco y extremidades se comprobó que el pronóstico empeoraba radicalmente a partir de los clasificados como T4 (invasión ósea o perineural en bóveda craneal).⁶³ En base a todo esto en la última edición de la clasificación de la *American Joint Committee of Cancer* (AJCC) se establece como criterio para incorporar un tumor en el T2 no únicamente un tamaño superior a 2 cm, sino también aquellos tumores de cualquier tamaño que asocien otros dos factores de mal pronóstico (profundidad/invasión de más de 2 mm de grosor; nivel de Clark mayor de IV; invasión perineural; localización en pabellón auricular o labios; pobre o nula diferenciación histopatológica), y elimina el corte de 5 cm de diámetro para definir el tumor como T3.⁶⁴

1.6.1.2. Localización

El labio inferior ha sido una de las localizaciones que se han considerado clásicamente como de peor pronóstico, con cifras que alcanzan hasta el 30% de metástasis.⁶⁵ En las diferentes publicaciones al respecto hay cierta controversia, y si bien las series demuestran una elevada tasa de metástasis y muerte atribuible al cáncer en los tumores que se localizan en semimucosa de labio inferior, en estudios comparativos y prospectivos no se demuestra una significación estadística que dé rigor

a los datos observados. En uno de los más recientes estudios prospectivos sobre pronóstico en carcinoma espinocelular cutáneo, se estudiaron un total de 653 tumores de los que 159 se localizaban en labio; el riesgo relativo de metástasis fue mayor en los localizados en labio inferior, pero no había significación estadística (RR=1,19 [IC95% 0,52-2,74]; p=0,6812).⁶⁶

Junto al labio inferior otra localización clásicamente asociada a un peor pronóstico ha sido el pabellón auricular.⁶⁷ Al contrario que con el labio inferior, sí que se ha mostrado estadísticamente significativo el mayor riesgo de metástasis en el pabellón auricular (RR=3,61 [IC95% 1,51–8,67]; p=0,0040).⁶⁸ Tanto el labio inferior como el pabellón auricular son zonas de piel delgada, con escaso tejido celular subcutáneo y ricamente irrigadas e inervadas, características que podrían motivar esa mayor tasa de metástasis. Las metástasis a nivel parotídeo son un marcador de un mal pronóstico.⁶⁸ En este sentido, una localización de especial relevancia dentro del pabellón auricular es el conducto auditivo externo que presenta una alta tendencia a la metástasis.⁶⁹ A nivel de la cabeza, junto a labio y pabellón auricular también cobran especial relevancia la región temporal, pirámide nasal y cuero cabelludo.⁷⁰

Otras áreas de mal pronóstico son el área genital y perineal y zonas acras (manos y pies).⁵⁹ Lewis y Weinstock hallaron en su estudio realizado en Rhode Island entre los años 1988 y 2000 que la mitad de las muertes por carcinomas espinocelulares se producía en aquellos localizados en el área genital, siendo más agresivos los localizados en la vulva que los localizados en el pene (mortalidad de 0,56/10⁵ vs. 0,24/10⁵ respectivamente) y con un riesgo de éxitus tres veces mayor en mujeres en los carcinomas localizados en la vulva respecto a aquellos de localizaciones extravulvares.⁷¹ En la revisión a 20 años que realizan Askari y colaboradores de los casos de carcinoma espinocelular de la mano diagnosticados en la Clínica Mayo los

autores encontraron fundamentalmente una mayor tasa de recurrencia, pero una tasa de metástasis similar al resto de localizaciones.⁷² Algo parecido ocurre con los localizados en los pies, aunque en estos casos se trata de la tardanza en el diagnóstico lo que determina la mayor tasa de recurrencias. Independientemente los carcinomas acrales suelen aparecer en pacientes con otros factores de riesgo asociados como la inmunosupresión o lesiones previas como la osteomielitis o las úlceras de Marjolin, lo que podría explicar el riesgo real en estas localizaciones.⁷³

1.6.1.3. Inmunología

Se ha demostrado que los pacientes trasplantados en tratamiento inmunosupresor tienen un mayor riesgo de desarrollar carcinomas espinocelulares.⁷⁴ Si la proporción de carcinomas basocelulares frente a carcinomas espinocelulares en la población general es de 4:1 esta tendencia se invierte en los pacientes trasplantados de órgano sólido, siendo de 1:1,8 a 1:15, según las series.⁶² El sistema inmunológico juega un papel esencial frenando la promoción y progresión del cáncer, de modo que los pacientes en tratamiento inmunosupresor pierden esta capacidad. La incidencia acumulada de desarrollo de carcinoma espinocelular se incrementa de forma progresiva con la duración de la inmunosupresión (incidencia del 7% tras un año de inmunosupresión frente a un 45% a los 11 años y un 70% a los 20 años). De la misma forma, hasta un 66% de los pacientes desarrollarán un segundo carcinoma espinocelular en los primeros 5 años tras el desarrollo del primer tumor.⁵⁹ Además de una mayor probabilidad de desarrollar carcinomas espinocelulares, éstos suelen ser más agresivos y con una mayor tendencia a recidivar y dar metástasis.⁷⁵ La tasa de mortalidad en los pacientes inmunodeprimidos es del 5%, en comparación con el 1% en pacientes inmunocompetentes.⁷⁶ Destaca el empleo de ciclosporina, de forma que el mayor

desarrollo de carcinomas no estaría sólo ligado al efecto inmunosupresor del fármaco sino también al potencial carcinógeno que tiene a través del aumento del TGF-beta y VEGF.⁷⁷ Por otro lado el mayor riesgo lo tendrían los trasplantados de corazón al emplear más asociaciones de inmunosupresores y, por lo tanto, estar más inmunodeprimidos.⁷⁸ Asimismo, como consecuencia de la inmunosupresión, tendría un papel relevante el virus del papiloma humano (VPH), el cual se ha descrito como un factor pronóstico independiente.⁷⁴

Respecto a la inmunosupresión asociada al VIH hay controversia entre los diferentes estudios, algunos lo relacionan sólo con una mayor agresividad del carcinoma epidermoide perianal asociado a la mayor tasa de infección por VPH, mientras que en el estudio de Nguyen y colaboradores de los 10 pacientes con VIH afectos de carcinoma espinocelular, 5 fallecieron a causa del mismo en los siguientes siete años tras el diagnóstico.⁷⁹

1.6.2. Factores patológicos

1.6.2.1. *Espesor tumoral*

El espesor tumoral se define como la zona de mayor invasión por el tumor medida en milímetros y sería el equivalente al índice de Breslow en el melanoma. Tras rebasar la membrana basal el carcinoma adquiere capacidad metastásica al poder diseminar a través de la vía linfovascular o perineural, de modo que un mayor grosor generalmente implica un mayor tiempo de evolución y de migración de células y por tanto mayor probabilidad de extensión de la enfermedad. Se estima el punto de corte a partir del cual el pronóstico empeora en 4 mm, duplicándose a partir de los 8 mm de espesor.⁸⁰ El riesgo se considera prácticamente nulo en aquellos tumores que presentan

una profundidad de invasión menor a los 2 mm. Brantsch y colaboradores en su estudio sobre 615 tumores observaron que ninguno de los que dieron metástasis era menor de 2 mm, detectando una proporción de metástasis del 4% en aquellos de entre 2,1-6 mm y del 16% en los que infiltraban más allá de los 6 mm.⁶⁶ Krauss y colaboradores tampoco detectan metástasis en aquellos con un espesor inferior a los 2 mm, pero sí en los que presentan una profundidad de entre 2-4 mm (17% de metástasis) y en los de más de 4 mm (83% de metástasis).⁸¹ Igualmente la AJCC en su última edición establece la importancia del grosor tumoral y el nivel de invasión definiendo como factor de alto riesgo una invasión superior a 2 mm y/o un nivel de Clark superior a IV.⁸²

1.6.2.2. Nivel de invasión

Muchos estudios ponen de manifiesto que la profundidad de invasión del carcinoma espinocelular se correlaciona directamente con el pronóstico, de manera que parece ser que cuando las células tumorales rebasan la dermis reticular aumenta considerablemente el riesgo de recidiva y metástasis.⁸³ En el estudio de Clayman y colaboradores se demuestra que el pronóstico empeora sustancialmente cuando el tumor alcanza un nivel de Clark IV.⁵⁷ Como se ha expuesto anteriormente, en su última edición la AJCC establece el nivel de invasión por encima del Clark IV como un factor de alto riesgo. Asimismo el diferente grosor que presenta la dermis en las distintas localizaciones determina que se alcance con mayor o menor rapidez un nivel de invasión avanzado, independientemente del espesor tumoral, lo que lo convierte en un factor de riesgo per sé. Así pues, localizaciones como el pabellón auricular, párpados o labios, donde la dermis es más delgada, el riesgo de invasión en profundidad es mayor.⁶⁸

1.6.2.3. Lesiones precancerosas de alto riesgo

La aparición de carcinomas espinocelulares sobre piel previamente dañada se ha vinculado clásicamente a un peor pronóstico. Las úlceras de Marjolin son úlceras crónicas sobre quemaduras y fistulas que no curan y degeneran con el paso de los años hasta la aparición de carcinomas escamosos. Los carcinomas que surgen en estos casos tienen un comportamiento más agresivo, con una proporción de metástasis de hasta el 27,5%.⁸⁴ Además de las úlceras crónicas se han descrito multitud de procesos inflamatorios crónicos que motivarían la aparición de carcinomas espinocelulares: cicatrices de quemaduras, lupus eritematoso, fistulas de osteomielitis crónica, lepra, hidradenitis supurativa, granulomas inguinales, eritema ab igne, poiquilodermia congénita, epidermólisis ampollosa distrófica, poroqueratosis de Mibelli, necrobiosis lipoidica, liquen escleroatrófico, lupus vulgar incluso sobre quistes epidérmicos. Algunos de estos carcinomas tienen tasas de metástasis que alcanzan el 38%.⁶²

El periodo de aparición de los carcinomas en las lesiones precursoras de riesgo es variable, y a menudo pueden pasar decenios hasta que degeneran. Gül y Kiliç, en su estudio en más de 500 carcinomas sobre quemaduras, estimaron un intervalo medio de 32,22 años.⁸⁵

No se sabe bien el motivo por el cual estas lesiones precancerosas presentan una mayor tasa de metástasis, aunque actualmente se piensa que podría deberse a un trastorno en la cohesión epidérmica producida por alteraciones a nivel de la cadherina E lo que determina una mayor capacidad de invasión.⁵⁹

1.6.2.4. Subtipo histológico

En una de las más recientes revisiones sobre factores pronósticos del carcinoma espinocelular, Cassarino y colaboradores establecen tres grupos de carcinomas: alto riesgo, riesgo moderado y bajo riesgo. Aquellos encuadrados en los de **alto riesgo** son: enfermedad de Bowen con invasión, carcinoma adenoescamoso, carcinomas espinocelulares que surgen sobre quistes epidérmicos y sobre tumores pilares proliferantes, carcinomas espinocelulares desmoplásicos, los que surgen “de novo” y los que surgen sobre condiciones cutáneas crónicas. Los acantolíticos, intraepidérmicos que invaden, y el carcinoma *linfoepitelioma-like* quedarían como carcinomas de **riesgo intermedio**.⁸⁶ Por otro lado, Yanofsky establece como carcinomas de **alto riesgo** los de células claras, fusocelulares, y los que infiltran con células sueltas.⁸⁷

El subtipo histológico que ha demostrado claramente un peor pronóstico es el carcinoma desmoplásico. Probablemente la mayor desdiferenciación de las células tumorales y la liberación de citoquinas y factores como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) determinen ese peor pronóstico. Petter y Haustein concluyen en su artículo que el carcinoma espinocelular desmoplásico debe considerarse aparte de otros subtipos histológicos de carcinoma, al presentar una tasa de metástasis mucho mayor.⁸⁸ Breuninger y colaboradores realizan un estudio prospectivo en el que detectan 44 carcinomas espinocelulares desmoplásicos de un total de 594, hallando una proporción de metástasis de hasta 6 veces más que en los 550 restantes (22,7% vs. 3,8%), y una proporción de recurrencias 10 veces mayor (27,3% vs. 2,6%).⁵¹

1.6.2.5. Grado de diferenciación

Aparte del subtipo histopatológico, el grado de diferenciación histopatológica ha sido clásicamente un factor muy importante de cara al pronóstico. Broders estableció ya en 1932 cuatro grados en función del porcentaje de células indiferenciadas (Tabla 5).¹⁵ Actualmente se tiende a dividir los carcinomas en bien diferenciados, moderadamente diferenciados o pobremente diferenciados. La presencia de puentes intercelulares y de perlas córneas nos orienta el grado de diferenciación del tumor. Jensen y colaboradores en su estudio de casos y controles hallan una gran importancia del grado de diferenciación histopatológica de los tumores, sobre todo respecto al riesgo de recurrencias (RR=10 [IC95% 2,2-45,7], p=0.003).⁶⁷ Sin embargo en el estudio prospectivo de Brantsch y colaboradores, el grado de diferenciación histopatológica no supuso un factor predictivo de mal pronóstico.⁶⁶ Incluso en un estudio de 1989 se constató que hasta el 60% de los carcinomas espinocelulares metastásicos que estudiaron eran bien diferenciados.⁸⁹ Por tanto a pesar de que sigue siendo importante determinar el grado de diferenciación del tumor, fundamentalmente para establecer el estadio, hay cierta controversia en la literatura y no existe evidencia al no haber estudios prospectivos que comprueben diferencias estadísticamente significativas. A pesar de todo, actualmente la AJCC establece que tumores de cualquier tamaño pobremente diferenciados o no diferenciados se clasificarían como T2.⁸²

Tabla 5. Grados de Broders

Grado	% de células indiferenciadas	Otras características
I	<25	Queratinización
II	25-50	
III	50-75	
IV	>75	Atipia, pérdida de puentes intercelulares

1.6.2.6. Invasión perineural

Un factor de gran importancia en el pronóstico es la presencia de invasión perineural. Alrededor de un 2,4-7,4% de los carcinomas espinocelulares presentan invasión perineural en el estudio histopatológico.⁹⁰ Muchas veces la invasión perineural puede dar manifestaciones clínicas en forma de parestias, parestesias, dolor o disestesias en la zona. Parece ser que los carcinomas con invasión perineural que ocasionan manifestaciones clínicas de este tipo tendrían peor pronóstico que los carcinomas en los que la invasión perineural es un hallazgo incidental del estudio histopatológico.⁹¹ El tumor diseca a través de las vainas nerviosas y se extiende, lo que determina una mayor tasa de recidivas y metástasis, incluso una mayor mortalidad. Rowe y colaboradores hallaron una tasa de recidiva y metástasis superior al 47% en los carcinomas que presentaban invasión perineural.⁵⁵ En otro estudio se hallaron datos estadísticamente significativos que demostraban un mayor riesgo de metástasis regional (35% vs. 15%; $P < 0,005$) y a distancia (15% vs. 3.3%; $P < 0,005$) en aquellos carcinomas en los que se demostraba invasión perineural en el estudio dermatopatológico.⁹²

La importancia de la invasión perineural no sólo radica en el riesgo de diseminación locorregional, sino también en la morbilidad secundaria a la diseminación perineural por los nervios craneales, habitualmente el nervio facial y el trigeminal, y en una peor tasa de supervivencia en un seguimiento a 3 años (64% en carcinomas espinocelulares con invasión perineural frente a un 91% en carcinomas espinocelulares sin invasión perineural; $p = 0,002$)^{93,94}

Recientemente se ha demostrado que la invasión perineural implica un peor pronóstico cuando el diámetro del nervio afectado es mayor a 0,1 mm (muerte específica por carcinoma espinocelular en invasión perineural $< 0,1$ mm = 0, muerte específica por carcinoma espinocelular en invasión perineural $> 0,1$ mm = 32%; $p = 0,003$).⁹⁵

1.6.2.7. Invasión linfovascular

La invasión linfovascular está poco descrita en la literatura. Moore y colaboradores realizaron un análisis multivariante en el que hallaron que un 40% de pacientes con metástasis presentaban invasión vascular frente al 8% que no la presentaban (OR=7,54 $p<0,00001$).⁹⁶ Aun así es un factor poco estudiado y su asociación con el pronóstico es controvertida.

1.6.2.8. Afectación de márgenes quirúrgicos

La afectación de márgenes quirúrgicos es muy relevante de cara al pronóstico. El hecho de que persistan restos tumorales tras el tratamiento quirúrgico del tumor primario permite que las células tumorales remanentes puedan continuar invadiendo en profundidad a pesar de la inaparente persistencia clínica del tumor y que den metástasis

o que se produzcan recidivas locales. Así pues el tumor reaparece en hasta un 50% de los casos con afectación de márgenes y la probabilidad de metástasis es mayor a causa de la progresión subclínica de la enfermedad. Esto influye directamente en el manejo en la práctica clínica, de modo que ante afectación quirúrgica de márgenes quirúrgicos habitualmente se procede a la reexéresis ampliando márgenes y/o a la radioterapia coadyuvante.⁹⁷

1.6.3. Factores genéticos

Aparte de la inmunosupresión, hay otras patologías de origen genético que determinan un mayor riesgo de aparición de carcinomas espinocelulares, y éstos tienen un comportamiento más agresivo, con mayor tendencia metastásica. Estas enfermedades consisten en una mayor sensibilidad de la piel a la fotoexposición o en la aparición de cicatrices sobre las que aparecen carcinomas a causa de la inflamación repetida. Entre estas patologías se encuentran el xeroderma pigmentoso⁹⁸, el síndrome de Rothmund-Thomson⁹⁹, la epidermolisis ampollosa distrófica recesiva^{100,101}, el síndrome de Werner¹⁰², la poroqueratosis actínica¹⁰³, el albinismo oculocutáneo¹⁰⁴, la disqueratosis congénita¹⁰⁵ y la epidermodisplasia verruciforme.¹⁰⁶ Respecto a la genética del carcinoma escamoso, se han detectado deleciones cromosómicas en los cromosomas 3, 9, 11 y 17. Las regiones identificadas con más frecuencia son 9p21 y 17p13 (donde se localizan los genes supresores de tumores INK4A -p16/Arf- y p53).

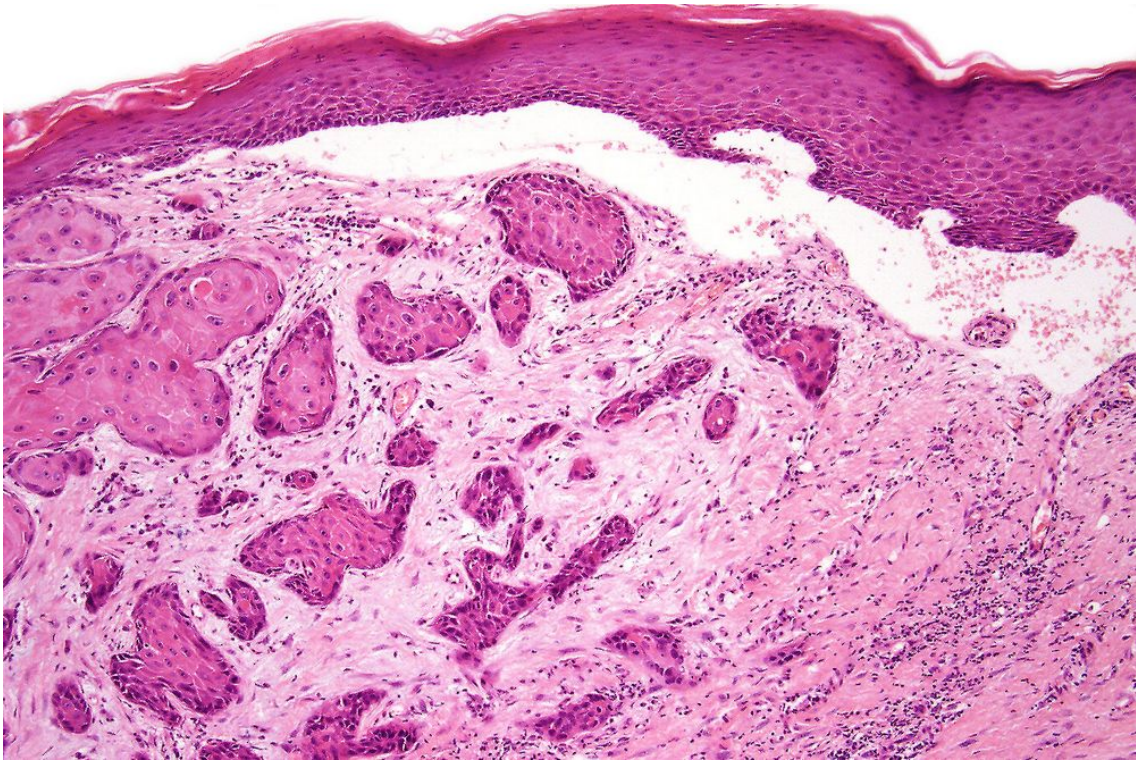


Figura 4. Carcinoma espinocelular desarrollado sobre cicatriz de epidermolisis ampollosa. A la derecha se observa una nueva ampolla subepidérmica

1.7. Factores moleculares

1.7.1. Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

El EGFR es una proteína transmembrana que se encuentra en la superficie del queratinocito. Cuando el ligando se une a la proteína se produce una dimerización de la misma que determina una activación de la enzima tirosina kinasa. Ésta provoca una autofosforilación del homodímero del EGFR y la consiguiente activación de una cascada de señales intracelulares a través de distintas proteínas como MAPK y AKT y finalmente la actuación sobre el núcleo que determinaría la proliferación celular. De este modo una sobreexpresión del EGFR significaría por tanto una activación excesiva de las señales de proliferación celular.¹⁰⁷

Parece ser que los carcinomas espinocelulares que expresan más EGFR tienen un comportamiento más agresivo. En el estudio de Chang y colaboradores se demostró un aumento de la expresión de EGFR en los carcinomas espinocelulares metastásicos. Los diferentes mecanismos alternativos que explicarían la sobreexpresión incluirían el aumento de transcripción de ARNm, mutaciones activadoras en el receptor, niveles elevados de ligandos activadores del receptor y un aumento de la expresión de receptores heterólogos como Her-2.¹⁰⁸ En su estudio sobre carcinomas espinocelulares recurrentes, Bauman y colaboradores incluso emplean inhibidores del EGFR como tratamiento adyuvante en aquellos casos de carcinoma espinocelular metastásico.¹⁰⁹ Uribe y González determinan asimismo la importancia que tiene la expresión del EGFR en la superficie del queratinocito y el valor no sólo en cuanto al pronóstico en términos de promoción y capacidad de metastatización del tumor, sino también en cuanto a la utilidad que los inhibidores del EGFR como erlotinib o gefitinib podrían tener en los casos de carcinomas espinocelulares metastásicos.¹¹⁰ No obstante, la sobreexpresión del EGFR no aparece en todos los carcinomas espinocelulares metastásicos (65-75% de casos), lo que apoya el origen plurietiológico y multifactorial de la progresión de estos tumores.

1.7.2. p16

La pérdida de expresión de p16 se ha relacionado con un peor pronóstico del carcinoma espinocelular.¹¹¹ Sin embargo hay cierta controversia respecto a este marcador en tanto en cuanto parece vincularse más a los carcinomas escamosos en los que se detectan genotipos del VPH. Otra posible explicación es la fotoinducción de la expresión de p16 por la radiación ultravioleta. La posibilidad de una p16 mutada, con

una vida media larga, pero con pérdida de su papel antioncogénico, explicaría el aumento de riesgo de malignidad en estos casos.

Esta proteína, también denominada CDKN2A (inhibidor 2A de la ciclina dependiente de kinasa) tiene actividad como proteína de supresión tumoral a través del secuestro de la proteína Mdm2, la cual a su vez actúa degradando la proteína p53 que se encarga de la reparación del ADN y de la entrada en apoptosis de las células que no consiguen reparar ese ADN dañado para que no se produzca la proliferación de un clon de células tumorales. De este modo, al perder la acción de la proteína p16 se libera la Mdm2 y se produce la degradación del p53 con la consiguiente pérdida de reparación del ADN y la iniciación, promoción y progresión del carcinoma espinocelular.¹¹²

1.7.3. Cadherinas

Las cadherinas son glucoproteínas transmembranas que expresan distintos tipos celulares del organismo, entre ellos los queratinocitos. Presentan tres dominios: uno extracelular que fija calcio y permite la unión con otras proteínas de la matriz extracelular de células adyacentes, uno transmembrana y otro intracelular que se une a las cateninas intracitoplasmáticas las cuales a su vez se unen a la actina del citoesqueleto celular. De este modo las cadherinas permiten la cohesión entre los queratinocitos. Existen diferentes tipos de cadherinas, siendo a nivel epidérmico importantes las tipo E y T.¹¹³

Las mutaciones en estas glucoproteínas de superficie pueden determinar una pérdida de la cohesividad de los queratinocitos y por lo tanto una mayor facilidad para invadir y alcanzar los ganglios linfáticos. Se ha comprobado que una metilación en los genes que codifican proteínas de superficie, fundamentalmente la cadherina E y la

p14ARF, provoca un comportamiento biológico más agresivo del tumor, con mayor tasa de afectación ganglionar.¹¹⁴ Este hecho se pone de manifiesto en los carcinomas espinocelulares acantolíticos. Tal y como se ha expuesto con anterioridad, los carcinomas acantolíticos muestran mayor agresividad que los carcinomas clásicos, quizá en relación con esa pérdida de cohesividad celular que permite a las células invadir con más facilidad y en fases tempranas de la enfermedad. Se ha demostrado que estos subtipos acantolíticos expresan menos cadherina E en la superficie de las células neoplásicas, así como otras proteínas de unión como la desmogleína 3.¹¹⁵

La cohesión celular por tanto parece esencial en la agresividad del tumor. Los carcinomas más indiferenciados muestran pérdida en la expresión de estos marcadores al realizar estudio inmunohistoquímico. En la denominada como transición epitelio-mesenquimal que permite la progresión del cáncer se evidencia la pérdida de todas las moléculas de cohesión intercelular, fundamentalmente cadherina E y beta-catenina.¹¹⁶¹¹⁷ La interrelación entre la cadherina E y la beta-catenina ha demostrado jugar un papel importante no sólo en la cohesión celular, sino también en otros factores que se asocian al comportamiento biológico del tumor como el grado de diferenciación tumoral.¹¹⁸

Recientemente se ha demostrado que la cadherina T juega un papel fundamental en la regulación de la vía del EGFR. Así pues parece ser que se encarga de regular la respuesta del tumor a la influencia del EGFR sobre las células tumorales, y por tanto la pérdida de su función determinaría una mayor liberación de EGFR y más actividad de su ligando, aumentando la agresividad de las células tumorales.¹¹⁹ Estudios en modelos celulares han demostrado que la actividad de la cadherina T no se limita sólo a la regulación del EGFR sino también mediante la estabilización de la pared de los vasos sanguíneos de la dermis, de modo que la pérdida de función de esta glucoproteína aumenta la permeabilidad de la pared de los vasos sanguíneos y permite que las células

tumorales penetren con más facilidad y den metástasis vía sanguínea. Por tanto la cadherina T jugaría un papel esencial no sólo en la fase de promoción e invasión tumoral sino también en la fase de metastatización, siendo una vía de estudio esencial de cara a establecer el pronóstico del carcinoma espinocelular.¹²⁰

1.7.4. Antígeno Ki-67

El antígeno Ki-67 es un marcador de proliferación celular. Se trata de una proteína nuclear necesaria para la transcripción del RNA ribosomal.¹²¹ El anticuerpo monoclonal Ki-67 detecta un antígeno nuclear que se expresa exclusivamente en las células que entran al ciclo celular (fases G1, S, G2 y mitosis) pero no en G0, por lo tanto, el anticuerpo monoclonal Ki-67 permite la detección inmunohistoquímica de células que completan un ciclo y su expresión proporciona una medida directa de la fracción de crecimiento del tejido. Resulta especialmente útil para diferenciar carcinomas espinocelulares de queratoacantomas¹²² y se ha demostrado un mayor porcentaje de expresión de este antígeno en carcinomas pobremente diferenciados, lo que indica mayor proliferación celular y peor pronóstico.¹²³

2.HIPÓTESIS PLANTEADA

Los factores pronósticos del carcinoma espinocelular clásicamente descritos en la literatura no son siempre útiles a la hora de predecir la probabilidad de recidiva y/o metástasis. Así pues en muchas ocasiones nos encontramos con carcinomas de pequeño tamaño, con buena diferenciación histopatológica o con infiltración superficial que tienen un comportamiento agresivo. Al contrario también vemos con frecuencia tumores de gran tamaño, muy invasivos o pobremente diferenciados que cursan de forma indolente tras la exéresis. Los estudios al respecto son a menudo poco concluyentes y con resultados contradictorios. Aunque muchas de las variables estudiadas hasta el momento nos permiten orientar el pronóstico del tumor, la controversia en algunos aspectos se plasma en la práctica clínica habitual y los protocolos, que se crean siguiendo guías internacionales como las del NCCN y la AJCC, son limitados al no haber aún consenso sobre muchos factores pronósticos.

En base a todo esto hipotetizamos que puede haber otros factores pronósticos diferentes a los clásicamente descritos en la literatura que influyan independientemente o junto a estos factores clásicos en la evolución de los carcinomas espinocelulares.

Del mismo modo hipotetizamos que nuevos factores poco estudiados hasta el momento como cadherina E, Ki-67 y EGFR pueden resultar claves en la evolución de los tumores y explicar algunas de las controversias descritas anteriormente.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

- Determinar factores clínicos e histopatológicos asociados al pronóstico del carcinoma espinocelular y buscar nuevos factores predictivos sobre el comportamiento y la evolución del carcinoma espinocelular cutáneo.

3.2. Objetivos secundarios

- Hallar la importancia real de la expresión de los marcadores moleculares cadherina E, EGFR y Ki-67 y qué peso tienen de cara al comportamiento biológico del tumor en relación con los factores pronósticos clásicos.
- Determinar si el espesor tumoral, el grado de diferenciación histopatológica, la afectación de márgenes quirúrgicos, la invasión perineural, la localización y el subtipo histopatológico influyen realmente en el pronóstico del tumor.
- Establecer la incidencia y prevalencia de metástasis del carcinoma espinocelular.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se ha realizado en los servicios de Dermatología y Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

Es un estudio retrospectivo donde se han revisado todas las historias clínicas y todas las biopsias escisionales de los pacientes diagnosticados de carcinoma espinocelular durante los años 2003, 2004 y 2005 (3 años), recopilando un total de 170 pacientes y 190 tumores.

Se han incluido sólo los casos tratados quirúrgicamente al contar en estos casos con el tumor completo para poder realizar posteriormente un correcto estudio histopatológico, excluyendo las biopsias incisionales. Asimismo se excluyeron aquellos casos en los que las piezas extirpadas habían sufrido fragmentación o un deterioro significativo que dificultase el estudio histopatológico.

Por otro lado se incluyeron los casos de carcinoma espinocelular metastásico diagnosticados durante los años 2002, 2003, 2004, 2005 y 2006 (5 años), siguiendo los mismos criterios de inclusión y exclusión anteriormente citados, recopilando en total 14 casos.

4.1. Estudio histopatológico

Se realizaron cortes de todos los bloques y tinción con hematoxilina y eosina.

Las variables estudiadas fueron:

- Tamaño medido en milímetros.
- Espesor tumoral, medido en muestras teñidas con hematoxilina y eosina.
- Nivel de invasión: In situ, dermis superficial, dermis media, dermis profunda, tejido celular subcutáneo, músculo/cartílago.

- Grado de diferenciación histopatológica: Bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado.
- Invasión perineural: ausente o presente.
- Invasión vascular: ausente o presente.
- Subtipo histológico: clásico, acantolítico, fusocelular, de células claras o de células aisladas.
- Afectación de márgenes quirúrgicos: ausente, afectación de margen lateral o afectación de margen profundo.

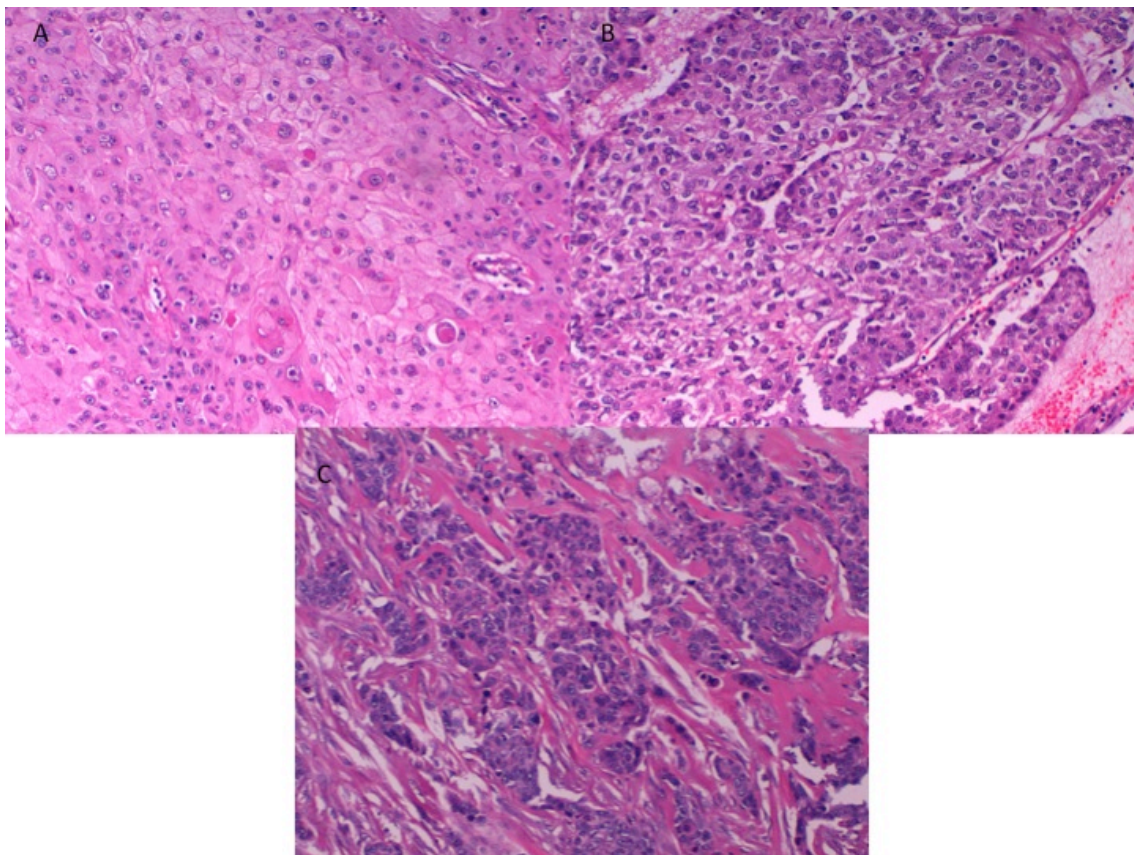


Figura 5. Grados de diferenciación histopatológica. A) Bien diferenciado. B) Moderadamente diferenciado. C) Pobremente diferenciado

La medición del espesor tumoral se realizó con muestras teñidas con hematoxilina y eosina, mediante un ocular micrómetro acoplado a un microscopio óptico (Nikon eclipse 50i) con el objetivo 10X midiendo el grosor en milímetros desde el estrato granuloso hasta la última célula tumoral. En los tumores ulcerados se medía desde la base de la úlcera y en los casos de tumores papilomatosos se midió desde la base de las papilas.

Asimismo se recopilaron las biopsias de los tumores que provocaron metástasis para realizar los estudios de inmunohistoquímica con cadherina E, EGFR y Ki-67, realizando el mismo procedimiento con un número doble de casos no metastásicos diagnosticados en el mismo periodo de tiempo con características clínicas e histopatológicas similares.

La expresión de cadherina E y EGFR se valoró, según la intensidad intensidad de tinción de membrana, desde 0 a 3 en cantidades crecientes de intensidad. O sea, 0= no hay tinción, 1= intensidad debil, 2= intensidad moderada y 3= intensidad fuerte , y la de Ki-67 se obtuvo por el porcentaje de células tumorales con núcleos teñidos frente al total de células evaluadas. (Figuras 6 y 7).

4.1.1. Protocolo de inmunotinción

Se realizaron cortes consecutivos de parafina de 4-5 micras de grosor, en portas tratados (ChemMate, DAKO, Copenhague, Dinamarca). Antes de la inmunotinción los cortes de tejido fueron sometidos a un proceso de desenmascaramiento antigénico con una solución a pH alto en módulo pTLink (DAKO, Copenhague, Dinamarca), La técnica inmunohistoquímica se ha llevado a cabo en los equipos de inmunotinción automatizada Autostainer TechMate Horizon (DAKO, Copenhague, Dinamarca), usando como método de visualización de la reacción antígeno-anticuerpo el sistema

Ultravision Quanto Detection System (Master Diagnóstica, Granada, España). De forma resumida: se realizó bloqueo de la peroxidasa endógena, incubación con anticuerpo primario, incubación con el polímero marcado y luego con el sustrato cromógeno (DAB), contratinción con hematoxilina y montaje.

Como control de calidad técnica se incluyeron en cada grupo de inmunotinciones un control positivo y un control negativo, donde el anticuerpo primario fué sustituido por suero no inmune de la misma especie que el anticuerpo primario.

Los anticuerpos estudiados fueron:

- Cadherina E (monoclonal de ratón, clona BS38), Master Diagnóstica (Granada, España)
- EGFR, epidermal growth factor receptor (monoclonal de conejo, clona EP22), Master Diagnóstica (Granada, España)
- Ki-67 (monoclonal de conejo, clona SP6), Master Diagnóstica (Granada, España)

Cuantificación de la inmunotinción:

- Cadherina E. Patrón de tinción de membrana
- EGFR. Patrón de tinción de membrana
- Ki-67. Patrón de tinción de nuclear.

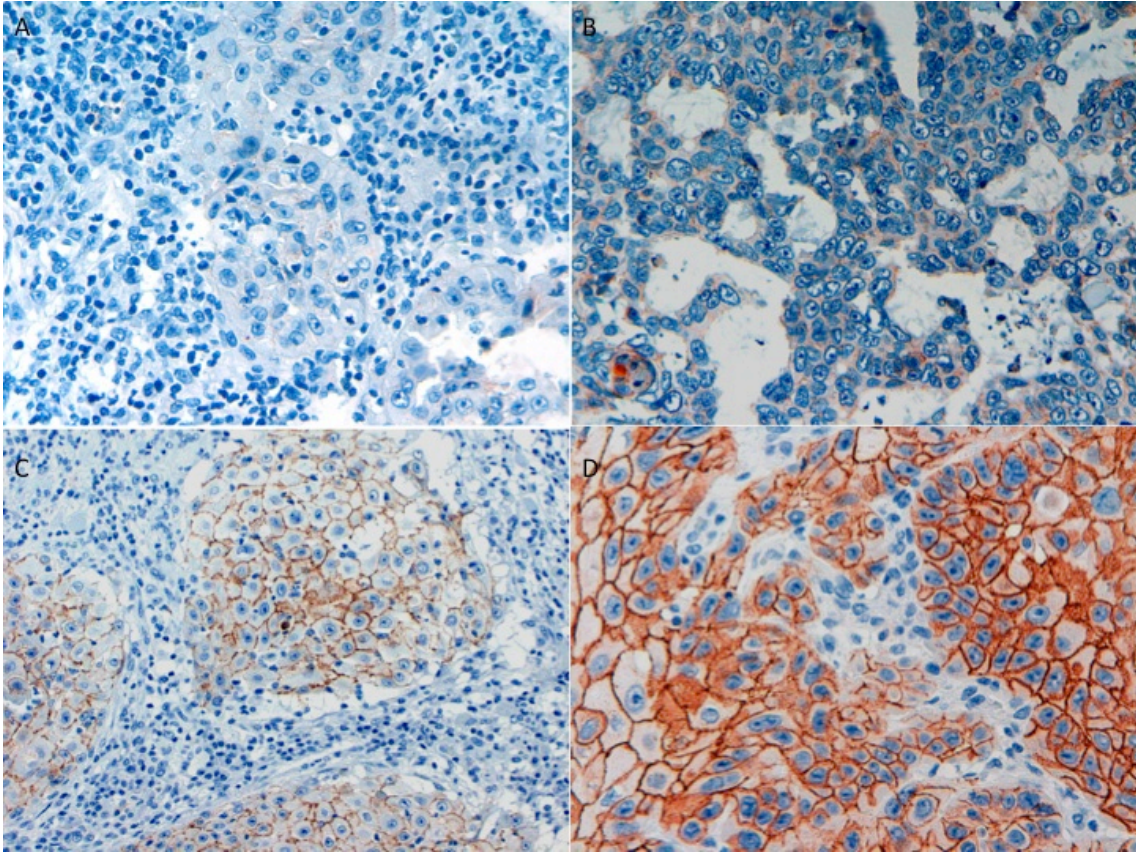


Figura 6. Diferente expresión de cadherina E. A) No expresión. B) Expresión leve. C) Expresión moderada. D) Expresión intensa

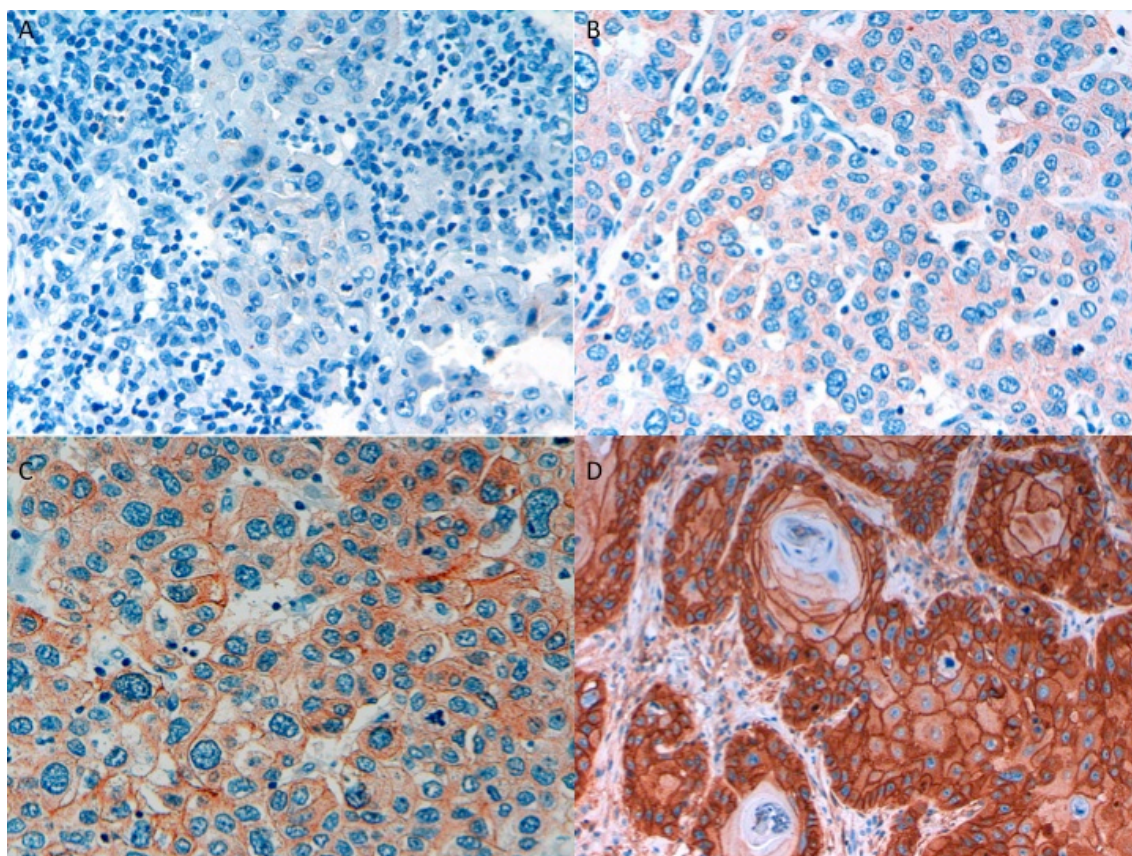


Figura 7. Diferente expresión de EGFR. A) No expresión. B) Expresión leve. C) Expresión moderada. D) Expresión intensa

4.2. Estudio clínico

Las historias clínicas se recopilaron desde el Servicio de Documentación Clínica del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, considerando las siguientes variables :

- Edad en años.
- Género.
- Localización del tumor: Región frontotemporal y cuero cabelludo, pabellón auricular, labio inferior, mejillas, pirámide nasal, cuello, dorso de manos, miembros superiores, miembros inferiores, pies, tronco, genitales.
- Fototipo de Fitzpatrick: I, II o superior a II.
- Antecedentes de precáncer cutáneo-mucoso: ausente o presente.

- Antecedentes de carcinoma espinocelular: ausente o presente.
- Tiempo de evolución del tumor en meses.
- Factores predisponentes: Aparición sobre cicatrices, radiación, condilomas, pacientes inmunodeprimidos u otras enfermedades predisponentes.
- Evolución durante los siguientes cinco años tras el diagnóstico: aparición de nuevos carcinomas, recidiva, metástasis ganglionar, metástasis visceral, y éxitus (a causa de la evolución del carcinoma espinocelular o por otras causas).

4.3. Análisis estadístico

Con los datos obtenidos del estudio histopatológico y de las historias clínicas se construyó una base de datos en el programa excell 2011 para Macintosh y posteriormente se realizó estudio estadístico mediante en el programa SPSS versión 21 para iOSX. Se estimaron como significativamente estadísticas cifras de $p < 0,05$.

Las variables consideradas en el trabajo fueron sometidas, en primer lugar, a un estudio descriptivo básico. Las variables cuantitativas continuas se evaluaron por su valor numérico real, tomando como valores representativos la media y la desviación típica. Las variables cualitativas, distribuidas en dos o más categorías según los casos, se evaluaron mediante el estudio de los recuentos y frecuencias correspondientes.

Se estudió la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas mediante el test de Kolgomorov-Smirnov. En el análisis inferencial de las variables cuantitativas, para las condiciones de aplicabilidad se empleó la T de Student y su equivalente no paramétrico la U de Mann-Whitney. Para las variables cualitativas se empleó la Chi-cuadrado y su equivalente no paramétrico el test exacto de Fischer. El análisis multivariante se llevó a cabo mediante la realización de regresión logística

binaria y regresión múltiple. El estudio de los factores asociados a la supervivencia se realizó mediante el test de log-rank y la regresión de Cox, tomando como factor censurado el desarrollo de metástasis.

5. RESULTADOS

5.1. Estudio descriptivo

5.1.1. Datos epidemiológicos

Las características clínico-demográficas de los pacientes que fueron diagnosticados de carcinoma espinocelular durante los años estudiados se recogen en la Tabla 9. El total de pacientes diagnosticados durante los años 2003, 2004 y 2005 fue de 170, siendo estos pacientes sometidos a la extirpación de hasta 190 tumores durante estos tres años. La tasa de incidencia fue, respectivamente, de 15,78/100.000 habitantes, 11,91/100.000 habitantes y 13,24/100.000 habitantes, teniendo en cuenta que sólo contamos con los casos tratados quirúrgicamente. (Tablas 6, 7 y 8, Figura 8)

Tabla 6. Ajuste de tasas de incidencia. Año 2003. Población estándar europea 2013.

Grupo edad	Total					Hombres					Mujeres				
	Población	Casos (N)	T. específica	Población estándar	Casos (N)	Población	Casos (N)	T. específica	Población estándar	Casos (N)	Población	Casos (N)	T. específica	Población estándar	Casos (N)
0-4	22285	0	0	22492	0.00	11343	0	0.00000	11066	0	10943	0	0	11426	0.00
5-10	23539	0	0	24741	0.00	11883	0	0.00000	12173	0	11656	0	0	12569	0.00
10-15	26761	0	0	24741	0.00	13717	0	0.00000	12173	0	13045	0	0	12569	0.00
15-19	29448	0	0	24741	0.00	15102	0	0.00000	12173	0	14348	0	0	12569	0.00
20-24	35188	0	0	26990	0.00	17958	0	0.00000	13279	0	17231	0	0	13711	0.00
25-29	38548	0	0	26990	0.00	19568	0	0.00000	13279	0	18981	0	0	13711	0.00
30-34	38092	0	0	29240	0.00	19085	0	0.00000	14386	0	19008	0	0	14854	0.00
35-39	38043	1	2.6E-05	31489	0.83	18887	1	0.00005	15493	1	19156	0	0	15996	0.00
40-44	33764	1	3E-05	31489	0.93	16783	1	0.00006	15493	1	16981	0	0	15996	0.00
45-49	28829	1	3.5E-05	31489	1.09	14210	1	0.00007	15493	1	14619	0	0	15996	0.00
50-54	25783	3	0.00012	31489	3.66	12789	3	0.00023	15493	4	12994	0	0	15996	0.00
55-59	24738	5	0.0002	29240	5.91	12229	4	0.00033	14386	5	12509	1	7.9944E-05	14854	1.19
60-64	19858	6	0.0003	26990	8.16	9673	6	0.00062	13279	8	10185	0	0	13711	0.00
65-69	20302	8	0.00039	24741	9.75	9593	6	0.00063	12173	8	10708	2	0.00018678	12569	2.35
70-74	17864	15	0.00084	22492	18.89	8181	9	0.00110	11066	12	9682	6	0.00061974	11426	7.08
75-79	12907	9	0.0007	17994	12.55	5422	3	0.00055	8853	5	7483	6	0.00080182	9141	7.33
80-84	7985	12	0.0015	11246	16.90	3010	8	0.00266	5533	15	4973	4	0.00080437	5713	4.60
>=85	5907	10	0.00169	11246	19.04	1888	6	0.00318	5533	18	4017	4	0.00099576	5713	5.69
Total	449841	71	0.00584	449841	97.70	221322	48	0.00948	221322	76	228519	23	0.00348841	228519	28.23
Tasa incidencia			15.78		21.72			21.69		34.51			10.06		12.35
Tasa acumulada (0-74)			0.97					1.55					0.44		

Tabla 7. Ajuste de tasas de incidencia. Año 2004. Población estándar europea 2013

Grupo edad	Total					Hombres					Mujeres				
	Población	Casos (N)	T. específica	Población estándar	Casos (N)	Población	Casos (N)	T. específica	Población estándar	Casos (N)	Población	Casos (N)	T. específica	Población estándar	Casos (N)
0-4	23612	0	0	23090	0.00	12211	0	0.00000	11361	0	11400	0	0	11730	0.00
5-10	23802	0	0	25399	0.00	11851	0	0.00000	12497	0	11951	0	0	12903	0.00
10-15	27007	0	0	25399	0.00	13851	0	0.00000	12497	0	13155	0	0	12903	0.00
15-19	29064	0	0	25399	0.00	14877	0	0.00000	12497	0	14186	0	0	12903	0.00
20-24	34964	0	0	27708	0.00	17877	0	0.00000	13633	0	17086	0	0	14076	0.00
25-29	39782	0	0	27708	0.00	20164	0	0.00000	13633	0	19617	0	0	14076	0.00
30-34	39687	1	2.5E-05	30018	0.76	19976	1	0.00005	14769	1	19710	0	0	15249	0.00
35-39	39289	0	0	32327	0.00	19564	0	0.00000	15905	0	19725	0	0	16422	0.00
40-44	35472	3	8.5E-05	32327	2.73	17573	3	0.00017	15905	3	17898	0	0	16422	0.00
45-49	30351	0	0	32327	0.00	14983	0	0.00000	15905	0	15368	0	0	16422	0.00
50-54	26068	4	0.00015	32327	4.96	12868	4	0.00031	15905	5	13200	0	0	16422	0.00
55-59	25573	7	0.00027	30018	8.22	12657	7	0.00055	14769	8	12916	0	0	15249	0.00
60-64	21234	6	0.00028	27708	7.83	10293	6	0.00058	13633	8	10941	0	0	14076	0.00
65-69	20107	4	0.0002	25399	5.05	9495	4	0.00042	12497	5	10613	0	0	12903	0.00
70-74	18221	7	0.00038	23090	8.87	8359	5	0.00060	11361	7	9863	2	0.0002	11730	2.38
75-79	13231	7	0.00053	18472	9.77	5549	2	0.00036	9088	3	7684	5	0.00065	9384	6.11
80-84	8373	13	0.00155	11545	17.92	3179	7	0.00220	5680	13	5195	6	0.00115	5865	6.77
>=85	5971	3	0.0005	11545	5.80	1883	2	0.00106	5680	6	4090	1	0.00024	5865	1.43
Total	461808	55	0.00399	461808	71.92	227210	41	0.00631	227210	58	234598	14	0.00225	234598	16.69
Tasa incidencia			11.91		15.57			18.04		25.70			5.97		7.12
Tasa acumulada (0-74)			0.70					1.34					0.10		

Tabla 8. Ajuste de tasas de incidencia. Año 2005. Población estándar europea 2013

Grupo edad	Total					Hombres					Mujeres				
	Población	Casos (N)	T. específica	Población estándar	Casos (N)	Población	Casos (N)	T. específica	Población estándar	Casos (N)	Población	Casos (N)	T. específica	Población estándar	Casos (N)
0-4	23612	0	0	23090	0.00	12418	0	0.00000	11312	0	11664	0	0	11587	0.00
5-10	23802	0	0	25399	0.00	11788	0	0.00000	12443	0	11670	0	0	12746	0.00
10-15	27007	0	0	25399	0.00	13219	0	0.00000	12443	0	12541	0	0	12746	0.00
15-19	29064	0	0	25399	0.00	14272	0	0.00000	12443	0	13510	0	0	12746	0.00
20-24	34964	0	0	27708	0.00	17158	0	0.00000	13574	0	16438	0	0	13904	0.00
25-29	39782	0	0	27708	0.00	20109	0	0.00000	13574	0	19310	0	0	13904	0.00
30-34	39687	0	0	30018	0.00	20301	0	0.00000	14706	0	19624	0	0	15063	0.00
35-39	39289	1	2.46977E-05	32327	0.80	19453	1	0.00005	15837	1	19388	0	0	16222	0.00
40-44	35472	0	0	32327	0.00	18016	0	0.00000	15837	0	18108	0	0	16222	0.00
45-49	30351	1	3.19711E-05	32327	1.03	15376	0	0.00000	15837	0	15648	1	6.4E-05	16222	1.04
50-54	26068	2	7.44488E-05	32327	2.41	12759	2	0.00016	15837	2	13223	0	0	16222	0.00
55-59	25573	2	7.58885E-05	30018	2.28	12602	2	0.00016	14706	2	12835	0	0	15063	0.00
60-64	21234	3	0.000137095	27708	3.80	10698	2	0.00019	13574	3	11210	1	8.9E-05	13904	1.24
65-69	20107	5	0.000241304	25399	6.13	9135	3	0.00033	12443	4	10060	2	0.0002	12746	2.53
70-74	18221	11	0.000585807	23090	13.53	8176	9	0.00110	11312	12	9610	2	0.00021	11587	2.41
75-79	13231	10	0.000733382	18472	13.55	5608	5	0.00089	9050	8	7593	5	0.00066	9269	6.10
80-84	8373	13	0.001506567	11545	17.39	3255	8	0.00246	5656	14	5251	5	0.00095	5793	5.52
>=85	5971	15	0.002437493	11545	28.14	1897	8	0.00422	5656	24	4057	7	0.00173	5793	10.00
Total	461808	63	0.005848653	461808	89.05	226241	40	0.00955	226241	71	231737	23	0.0039	231737	28.84
Tasa incidencia			13.24		19.28			17.68		31.17			9.93		12.45
Tasa acumulada (0-74)			0.59					0.99					0.28		

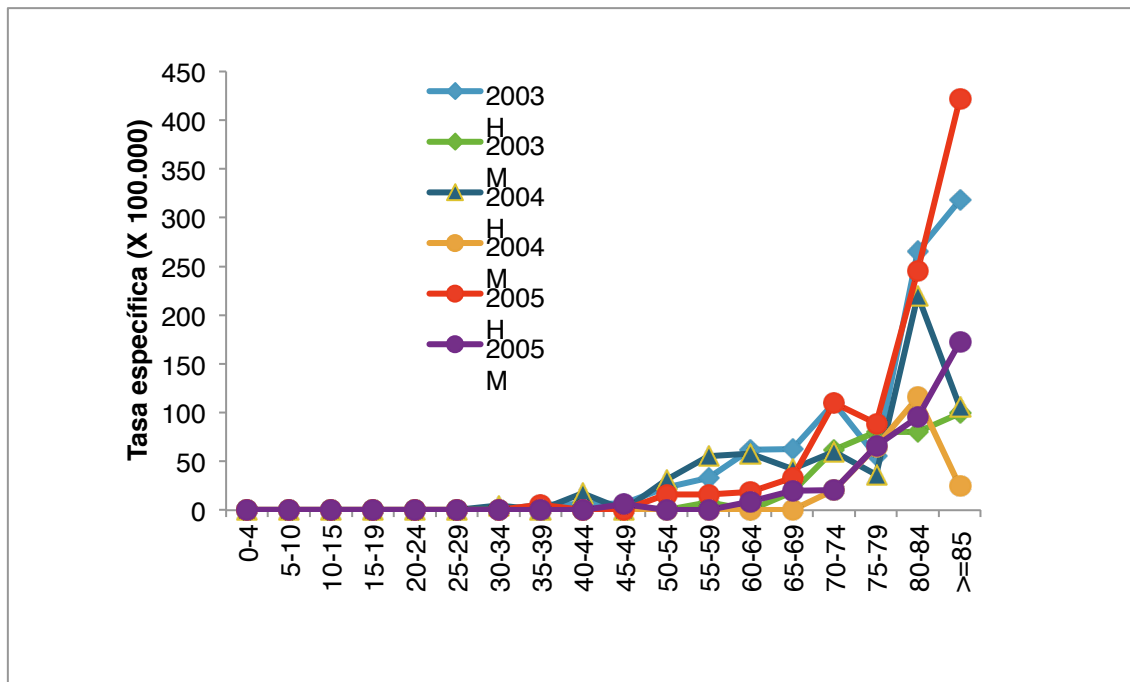


Figura 8. Incidencia anual de carcinoma espinocelular por rango de edad y sexo

5.1.1.1. Edad

La edad media al diagnóstico fue de $72,86 \pm 12,69$ años. El 64,8% (n=110) de los pacientes era mayor de 70 años (32,4% entre 70-80 años y 32,4% más de 80 años), el 16,8% (n=28) era de menos de 60 años y el 18,8% (n=32) tenía edades comprendidas entre los 60 y los 70 años. (Figuras 9 y 10)

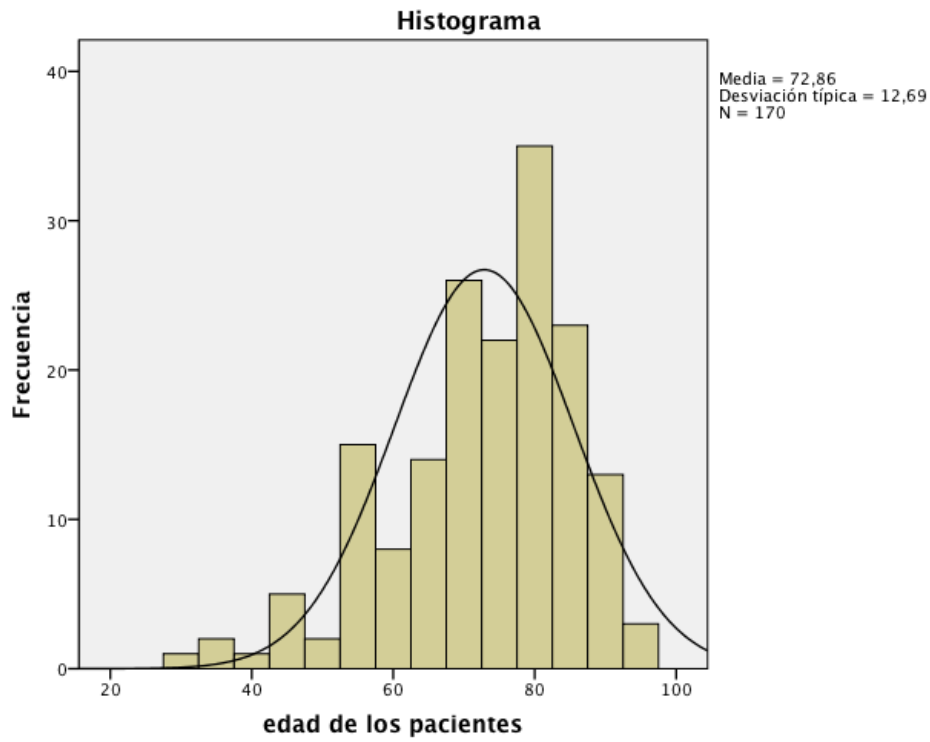


Figura 9. Histograma que muestra las edades de los pacientes

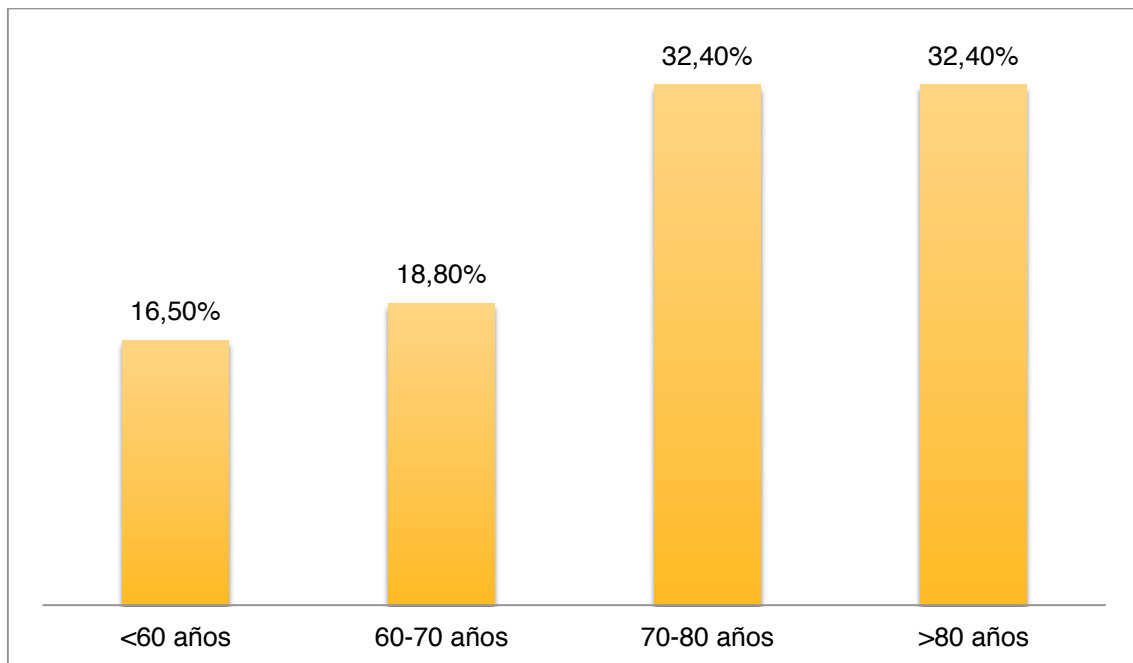


Figura 10. Distribución por edades

5.1.1.2. Género

Hubo un claro predominio del sexo masculino, con un total de 116 hombres (68,2%). Las mujeres supusieron un 31,8% de la muestra (n=54). (Figura 11)

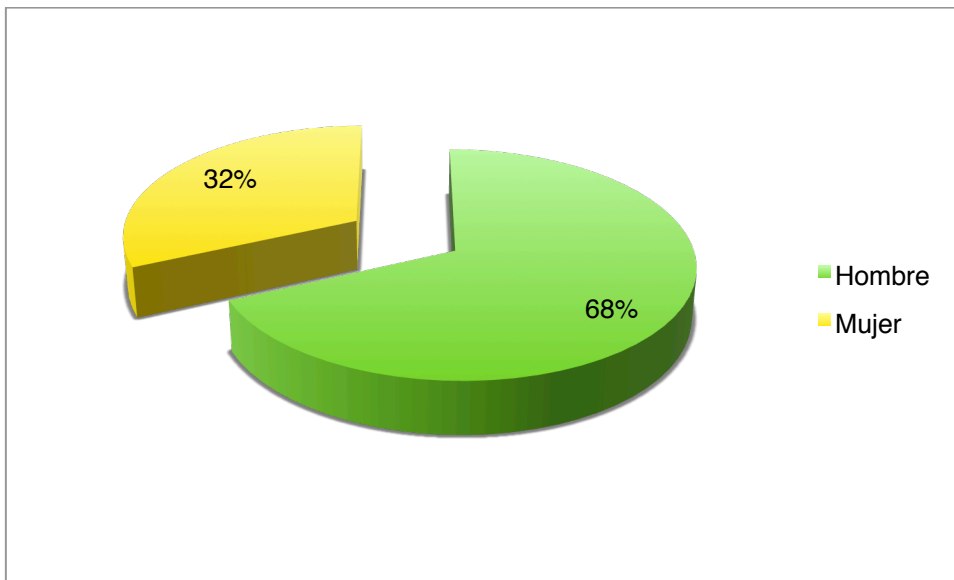


Figura 11. Distribución por sexos

5.1.1.3. Tiempo de evolución

El tiempo de evolución medio del tumor (tiempo transcurrido desde que el paciente notó la aparición del tumor hasta el día de la consulta) fue de $16,83 \pm 28,77$ meses. En total, 71 tumores (54,2%) tenían un tiempo de evolución de menos de 12 meses mientras que 60 carcinomas (45,8%) tenían un tiempo de evolución superior (en 59 casos no constaba el tiempo de evolución en la historia clínica).

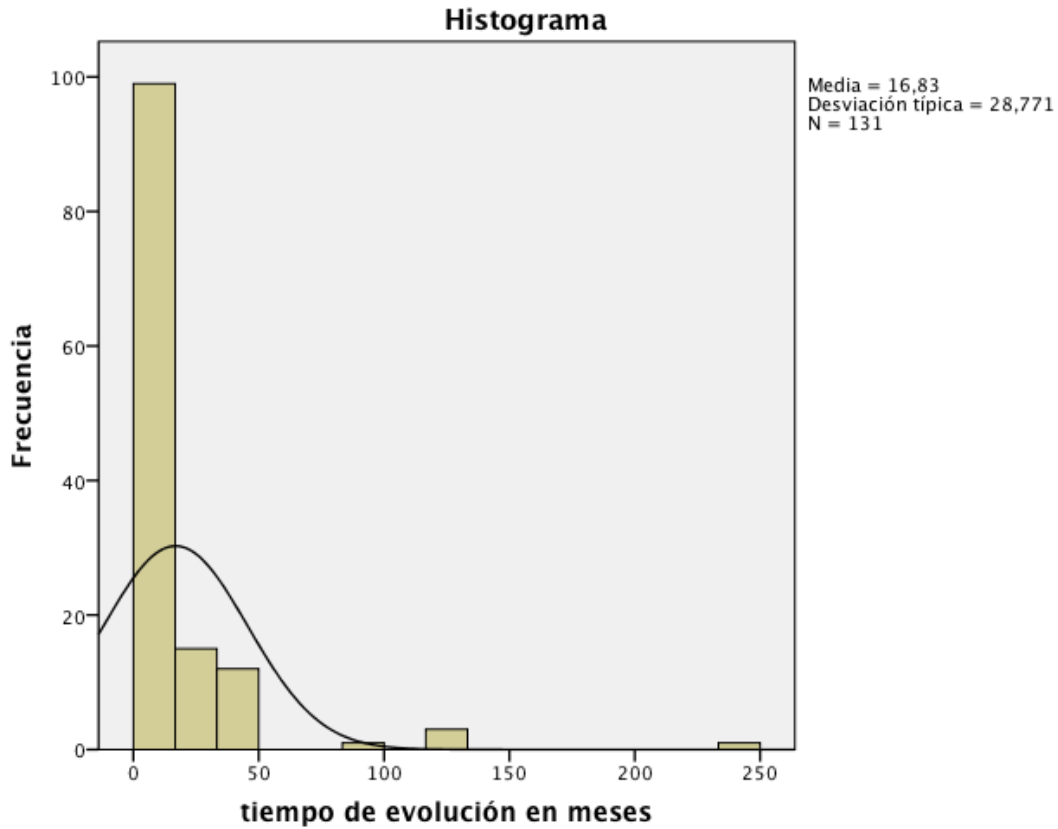


Figura 12. Tiempo de evolución antes del diagnóstico

5.1.1.4. Fototipo

La mayoría de pacientes presentaba fototipos claros, de modo que el 8% (n=7) tenía un fototipo I y el 67,8% (n=59) tenía un fototipo II. El resto de los casos (24,1%, n=21) tenía fototipos más oscuros. Sin embargo en 83 casos de los 170 del estudio no constaba el fototipo del paciente en la historia clínica. (Figura 13)

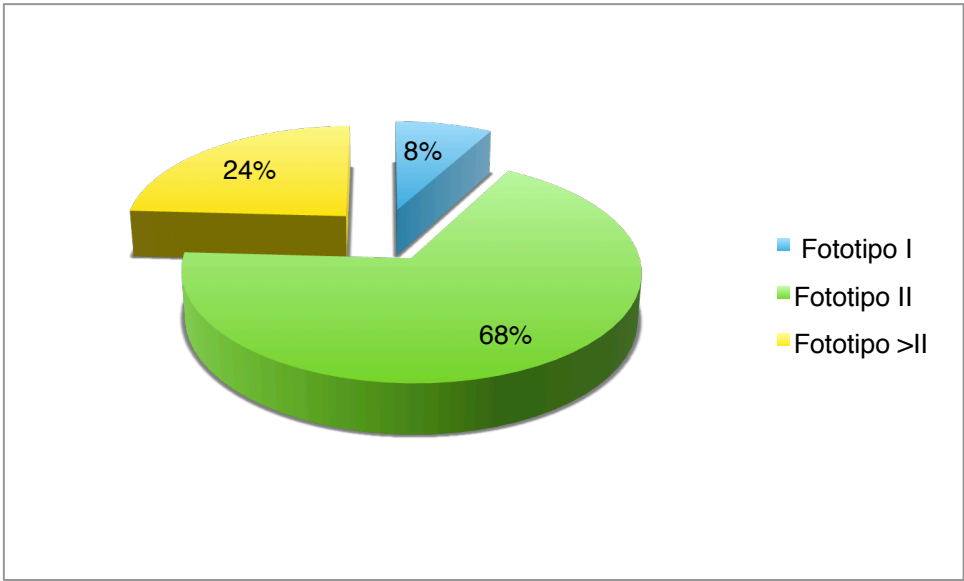


Figura 13. Distribución de la población por fototipos

5.1.1.5. Antecedentes de carcinoma espinocelular

Se evidenció que hasta un 15,1% (n=25) de los pacientes había sido diagnosticado con anterioridad de al menos un carcinoma espinocelular, mientras que en la mayoría de pacientes (141 casos, 84,9%) no había constancia de este antecedente. No se pudo precisar este dato en 4 historias clínicas. (Figura 14)

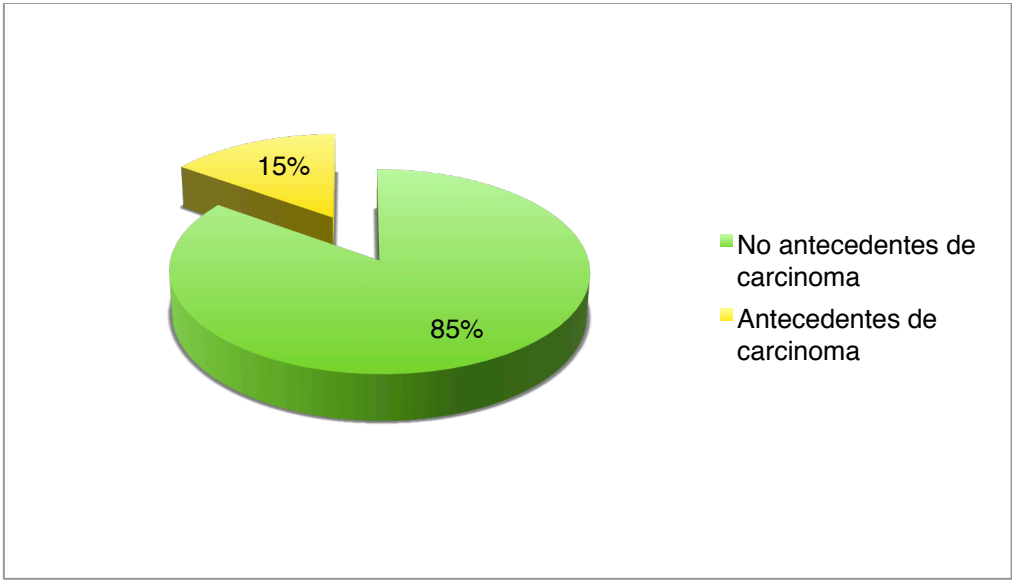


Figura 14. Diagnóstico de carcinoma espinocelular cutáneo durante los años previos

5.1.1.6. Antecedente de precáncer cutáneo-mucoso

Algo más de la mitad de los pacientes (84 casos, 50,6%) tenía antecedentes de precáncer cutáneo-mucoso. El 49,4% (n=82) sin embargo no había padecido anteriormente ningún tipo de precancerosis. En 4 casos no constaba esta información en la historia clínica. (Figura 15)

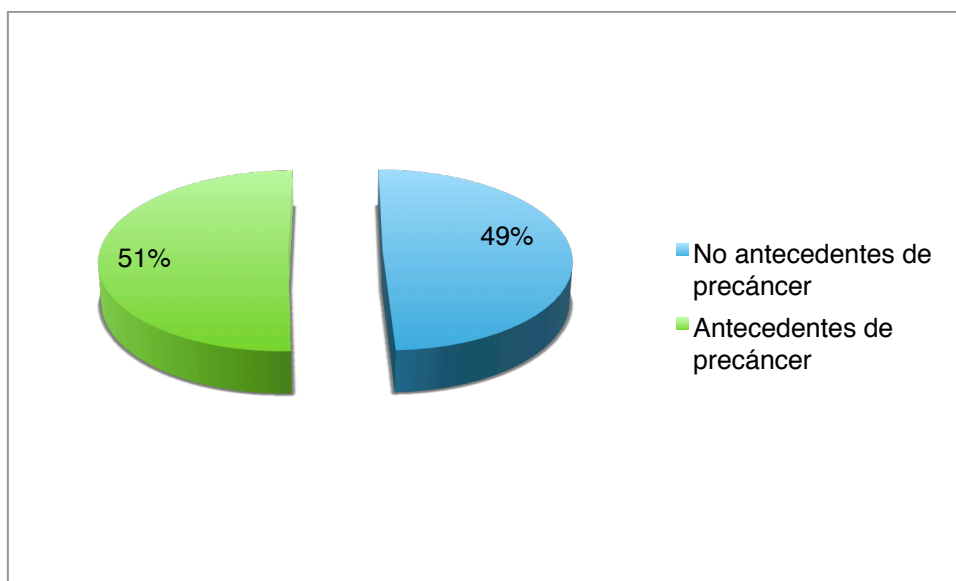


Figura 15. Antecedentes de precáncer cutáneo-mucoso

5.1.1.7. Exposición ocupacional al sol

Respecto a la exposición ocupacional al sol sólo se pudo constatar en 81 de los 170 pacientes. El 45,7% (n=37) refería haber trabajado expuesto al sol durante años mientras que el 54,3% (n=44) negaba este antecedente. De los 37 pacientes que trabajaron expuestos al sol crónicamente, 15 se habían dedicado a la pesca, 10 habían trabajado en el sector agrícola, y 12 habían trabajado como albañiles (Figura 16)

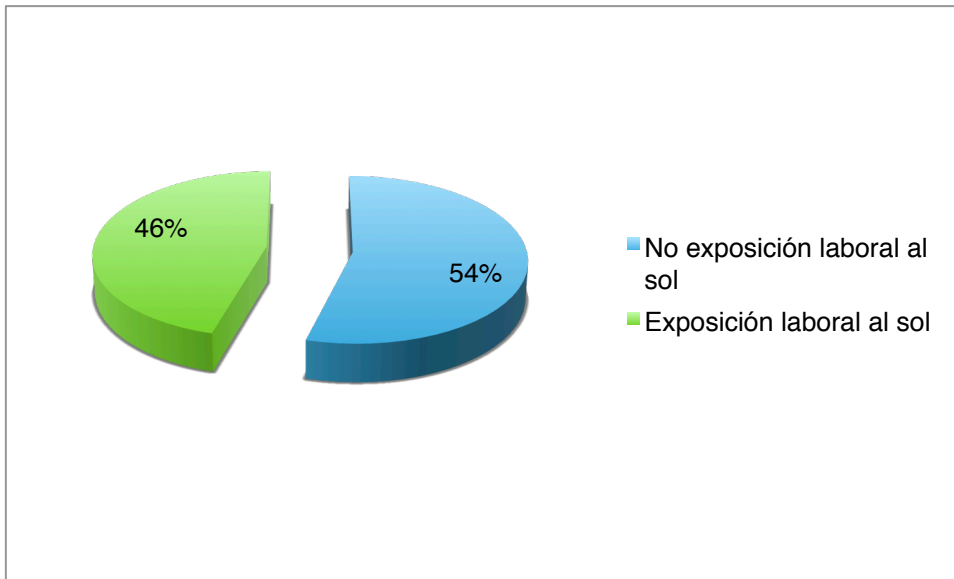


Figura 16. Porcentaje de pacientes expuestos profesionalmente al sol

5.1.1.8. Factores predisponentes

El factor predisponente que se vio con más frecuencia en los pacientes fue la inmunosupresión (hasta el 8,7%, 14 casos) si bien la gran mayoría de los pacientes no tenía factores predisponentes (el 87,6%, 141 casos). Los pacientes inmunodeprimidos eran en su mayoría pacientes trasplantados (13 casos), 6 casos de riñón y 7 casos de hígado. Las drogas inmunosupresoras empleadas fueron tacrólimus en 3 pacientes, micofenolato de mofetilo en 4 pacientes y ciclosporina en 6 pacientes. Un único paciente inmunodeprimido estaba afecto de un linfoma de Hodgkin.

Otros factores predisponentes detectados fueron las cicatrices por quemaduras (1,9%, 3 casos). Un único caso (0,6%) se vio en relación con una zona irradiada (radiodermatitis) y otro caso en relación con infección por el VPH (condilomas acuminados). Asimismo uno de los pacientes estaba afecto de una queratosis folicular espinulosa decalvans. (Figura 17)

En 9 casos no quedaba reflejado en la historia si el paciente sufría de algún factor predisponente en concreto.

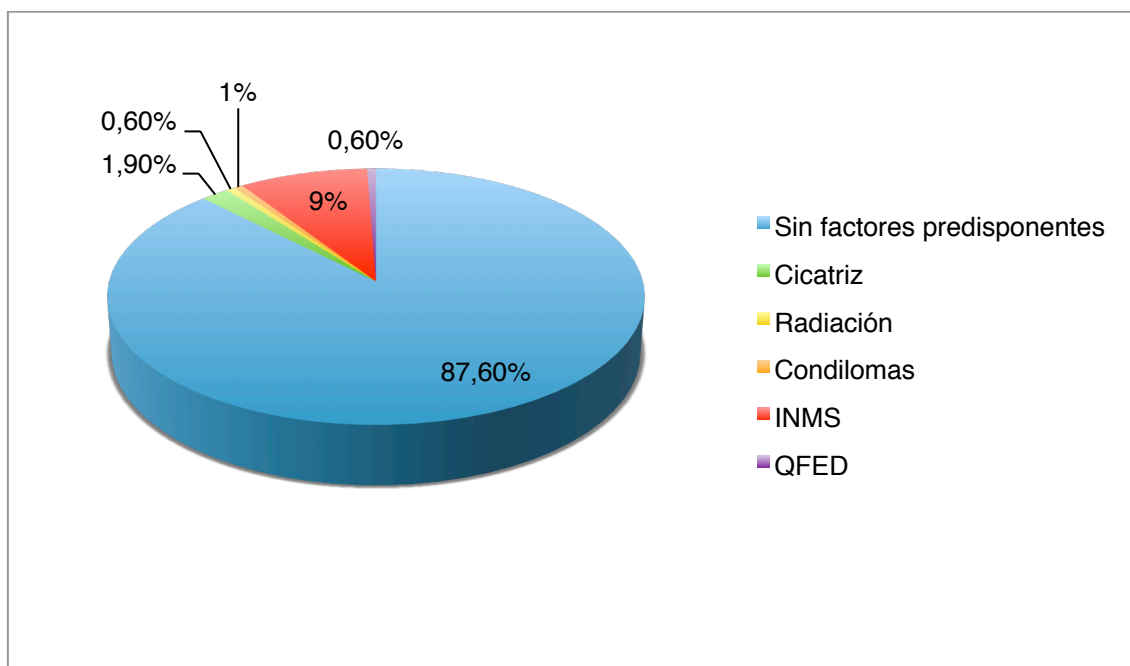


Figura 17. Factores predisponentes detectados

5.1.1.9. Número de carcinomas

La gran mayoría de los casos del estudio tenían un único carcinoma al diagnóstico (90,6%, 154 casos). Por otro lado 11 pacientes (6,5%) tenían 2 tumores y 5 pacientes (2,9%) tenían más de 2 tumores. (Figura 18)

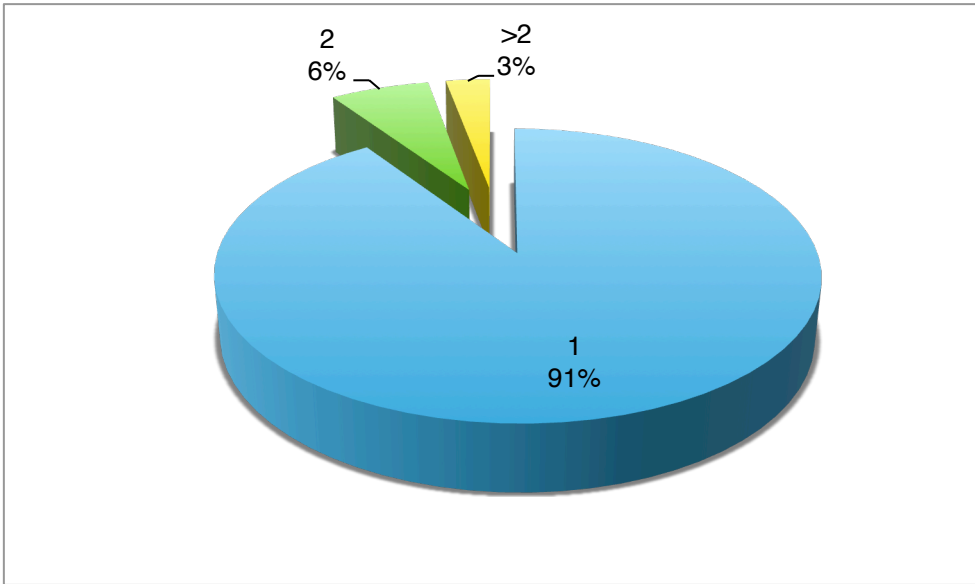


Figura 18. Número de carcinomas diagnosticados

5.1.1.10. Localización

La localización donde con más frecuencia se produjeron carcinomas correspondió a la región frontotemporal y el cuero cabelludo (60 casos, 31,7%), seguida de las mejillas (22 casos, 11,6%) y el dorso de manos (20 casos, 10,6%). Respecto al pabellón auricular y al labio inferior hubo 19 tumores en cada región (10,1%). Se diagnosticaron 7 casos (3,7%) en pirámide nasal, 4 casos (2,1%) en cuello, 8 casos (4,2%) en miembros superiores, 12 casos (6,3%) en miembros inferiores, 3 casos (1,6%) en pies, 11 casos (5,8%) en tronco y 4 casos (2,1%) en genitales. (Figura 19)

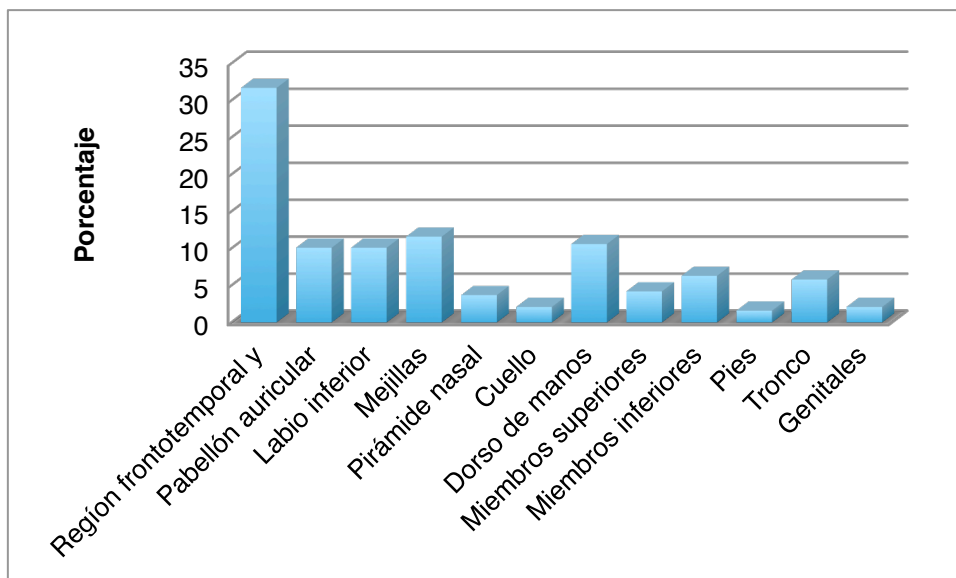


Figura 19. Localización de los tumores

Tabla 9. Características clínico-demográficas de los pacientes

Edad al diagnóstico (media ± desviación típica en años)	72,86 ± 12,69	
Edad al diagnóstico n(%)	<60 años	28 (16,5%)
N=170	60-70 años	32 (18,8%)
	70-80 años	55 (32,4%)
	>80 años	55 (32,4%)
Tiempo de evolución (media ± desviación típica en meses)	16,83 ± 28,77	
Tiempo de evolución n(%)	< 12 meses	71 (54,2%)
N=131	> 12 meses	60 (45,8%)
Género n(%)	Hombre	116 (68,2%)
N=170	Mujer	54 (31,8%)
Fototipo n(%)	I	7 (8%)
N=87	II	59 (67,8%)
	>II	21 (24,1%)

Tabla 9. Características clínico-demográficas de los pacientes (continuación)

Factor predisponente n(%) N=161	No	141 (87,6%)
	Cicatriz	3 (1,9%)
	Radiación	1 (0,6%)
	Condilomas	1 (0,6%)
	Inmunosupresión	14 (8,7%)
	QFED*	1 (0,6%)
	(*) <i>Queratosis Folicular Espinulosa Decalvans</i>	
Número de carcinomas diagnosticados n(%) N=170	1	154 (90,6%)
	2	11 (6,5%)
	>2	5 (2,9%)
Localización del tumor n(%) N=190	Región frontotemporal y cuero cabelludo	60 (31,7%)
	Pabellón auricular	19 (10,1%)
	Labio inferior	19 (10,1%)
	Mejillas	22 (11,6%)
	Pirámide nasal	7 (3,7%)
	Cuello	4 (2,1%)
	Dorso de manos	20 (10,6%)
	Miembros superiores	8 (4,2%)
	Miembros inferiores	12 (6,3%)
	Pies	3 (1,6%)
	Tronco	11 (5,8%)
	Genitales	4 (2,1%)
Antecedentes de carcinoma espinocelular n(%) N=166	Sí	25 (15,1%)
	No	141 (84,9%)
Antecedentes de precáncer cutáneo-mucoso n(%) N=166	Sí	84 (50,6%)
	No	82 (49,4%)
Exposición profesional al sol n(%) N=81	Sí	37 (45,7%)
	No	44 (54,3%)

5.1.2. Hallazgos histopatológicos

En la Tabla 10 se recogen los hallazgos histopatológicos de los 190 carcinomas diagnosticados.

Tabla 10. Hallazgos histopatológicos

Diámetro del tumor (media ± desviación típica en milímetros)	19,77 ± 17,21	
Diámetro del tumor n(%) N=184	<20 mm	113(61,4%)
	>20 mm	71 (38,6%)
Espesor tumoral (media ± desviación típica en milímetros)	4,20 ± 3,94	
Espesor tumoral n(%) N=190	<2 mm	58 (30,5%)
	2-4 mm	63 (33,2%)
	>4mm	69 (36,3%)
Nivel de invasión n(%) N=190	In situ	11 (5,8%)
	Dermis superficial	23 (12,2%)
	Dermis media	37 (19%)
	Dermis profunda	63 (33,3%)
	Tejido celular subcutáneo	35 (18,4%)
	Músculo/cartilago	21 (11,1%)
Grado de diferenciación n(%) N=190	Bien diferenciado	51 (26,8%)
	Moderadamente diferenciado	108(56,8%)
	Mal diferenciado	31(16,4%)
Subtipo histológico n(%) N=190	Clásico	174 (91,6%)
	Acantolítico	11 (5,8%)
	De células claras	4 (2,1%)
	Fusocelular	1 (0,5%)
Afectación de márgenes n(%) N=190	No	167 (87,9%)
	Márgenes laterales	6 (3,2%)
	Margen profundo	17 (8,9%)

Tabla 10. Hallazgos histopatológicos (continuación)

Invasión perineural <i>n</i>(%) N=190	No	177 (93,2%)
	Sí	13 (6,8%)
Invasión vascular <i>n</i>(%) N=190	No	188 (98,9%)
	Sí	2 (1,1%)

5.1.2.1. Tamaño tumoral

El tamaño medio tumoral fue de $19,77 \pm 17,21$ milímetros. El 38,6% de los tumores (71 casos) superaba los 20 milímetros de diámetro, frente al 61,4% (113 casos) que medían menos de 20 milímetros. En 6 casos no fue posible medir el tamaño tumoral. (Figura 20)

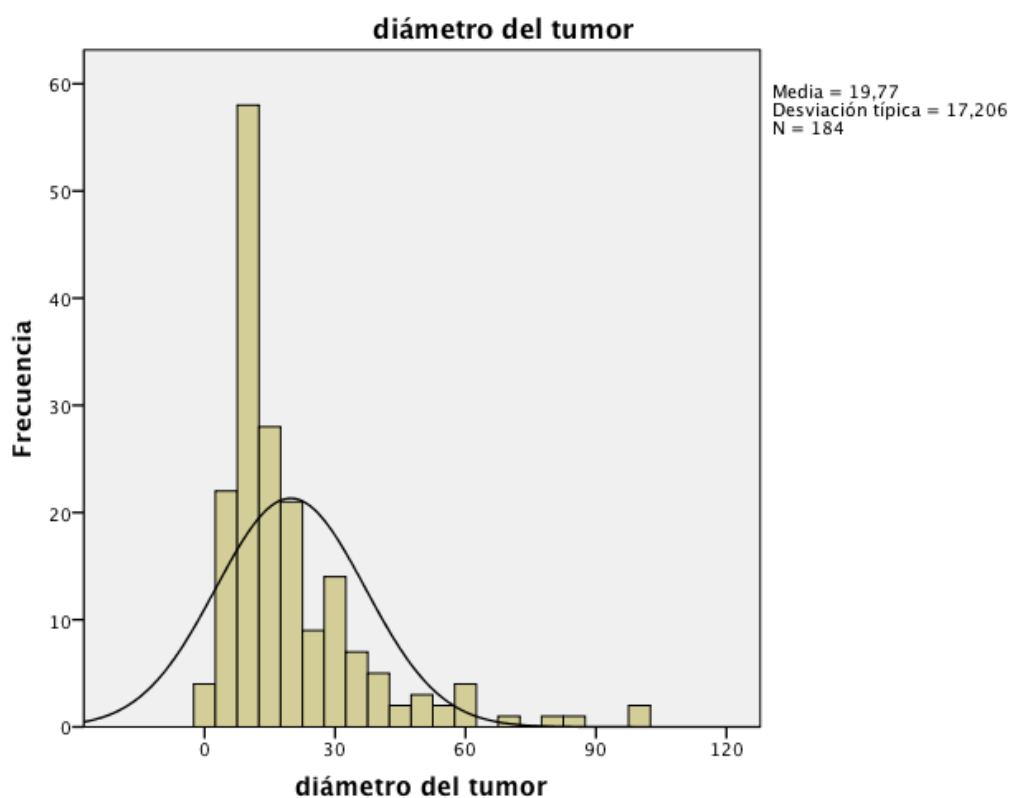


Figura 20. Diámetro del tumor

5.1.2.2. Espesor tumoral

La media del espesor tumoral fue de $4,20 \pm 3,94$ milímetros. El 30,5% de los tumores ($n=58$) tenían un grosor de menos de 2 milímetros, el 33,2% ($n=63$) tenían espesores que comprendían entre los 2 y 4 milímetros y el 36,3% ($n=69$) superaba los 4 milímetros de espesor. (Figura 21)

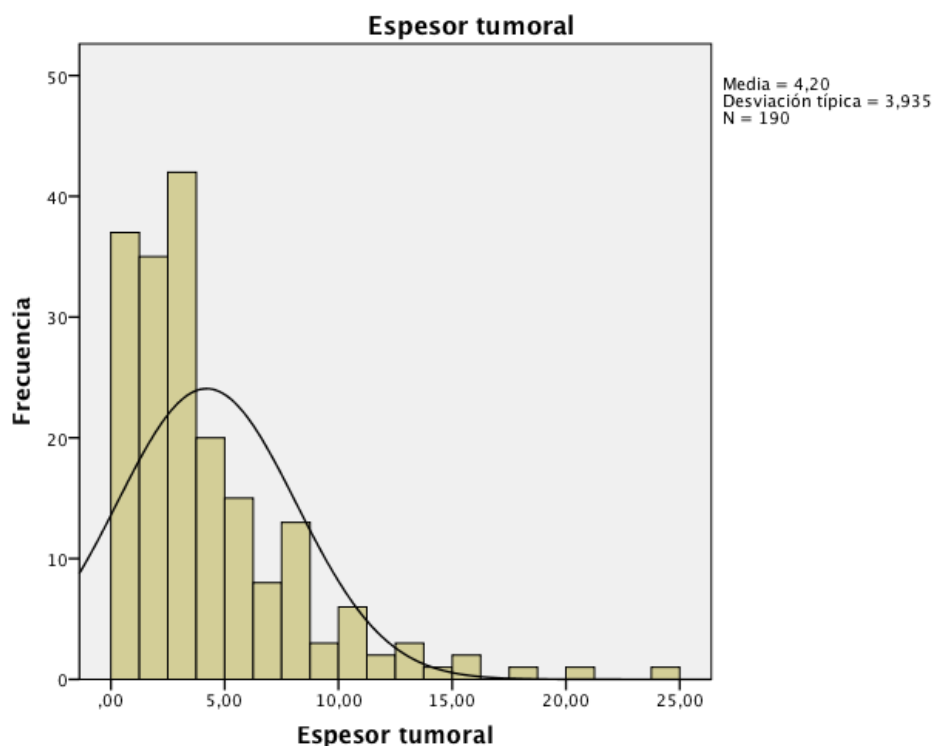


Figura 21. Espesor tumoral

5.1.2.3. Nivel de invasión

El 5,8% de los tumores (11 casos) eran carcinomas in situ. El 12,2% ($n=23$) de los tumores alcanzaba dermis superficial y el 19% ($n=37$) invadía dermis media. Un tercio de los casos ($n=63$) afectaba a dermis profunda, el 18,4% ($n=35$) alcanzaba el tejido celular subcutáneo y el 11,1% ($n=21$) infiltraba hasta músculo o cartílago. (Figura 22)

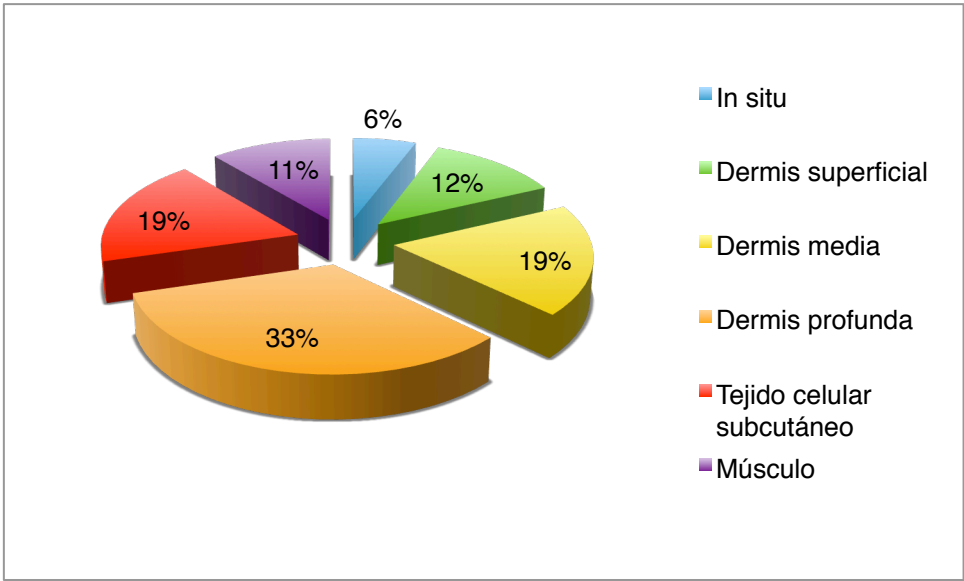


Figura 22. Nivel de invasión

5.1.2.4. Grado de diferenciación histopatológica

Respecto al grado de diferenciación histopatológica, predominaron los moderadamente diferenciados (56,8%, 108 casos). Los tumores bien diferenciados supusieron el 26,8% del total (51 casos), mientras que hasta el 16,4% eran pobremente diferenciados (31 casos). (Figura 23)

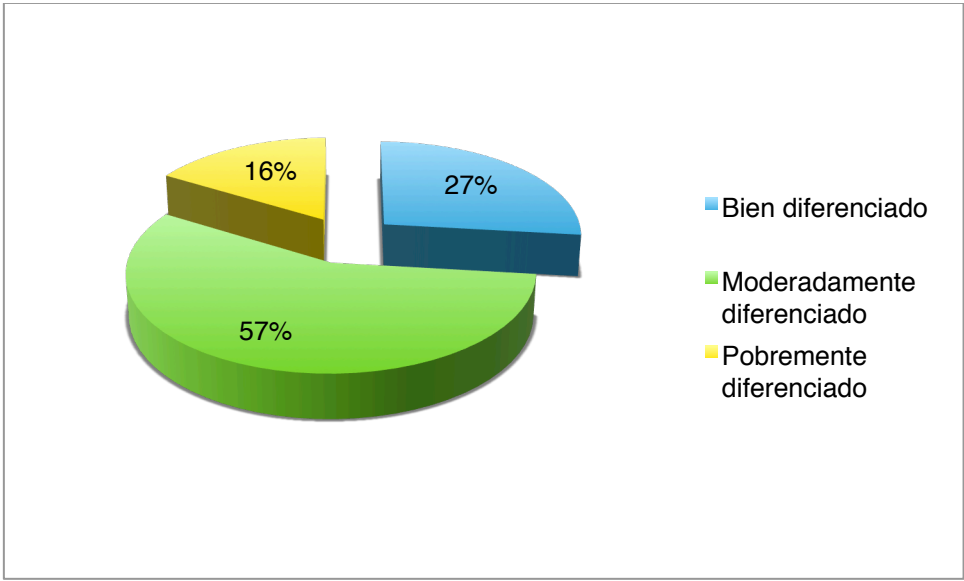


Figura 23. Grado de diferenciación histopatológica

5.1.2.5. Subtipo histopatológico

El subtipo histopatológico predominante fue el clásico (91,6%, 174 casos). El 8,4% restante correspondió a los subtipos no clásicos: acantolítico (5,8%, 11 casos), de células claras (2,1%, 4 casos) y fusocelular (0,5%, 1 caso). (Figura 24)

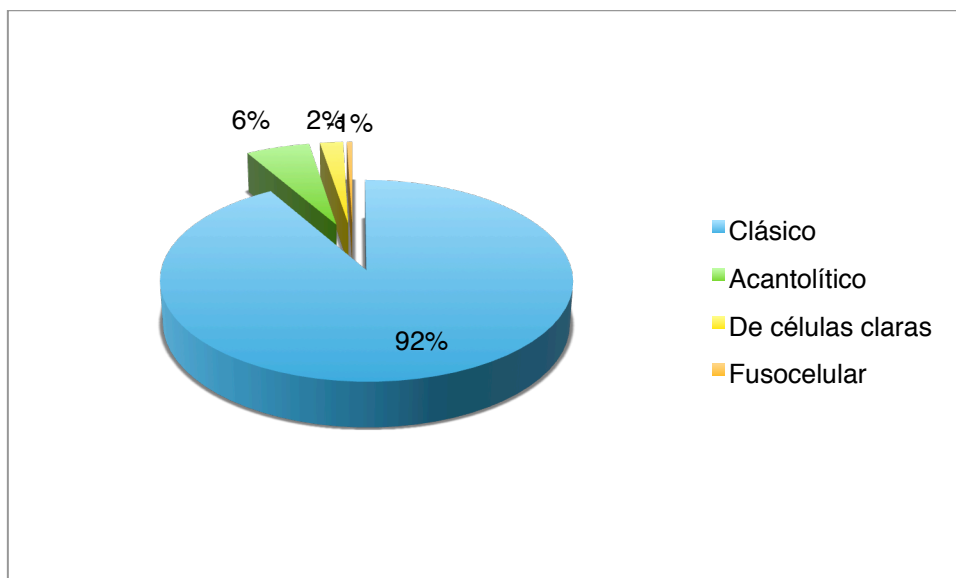


Figura 24. Subtipo histopatológico

5.1.2.6. Afectación de márgenes quirúrgicos

La gran mayoría de los tumores fueron extirpados con márgenes libres (167 casos, 87,9%). Se evidenció afectación de los márgenes de exéresis en el 12,1% de los casos (el 3,2% -6 casos- afectaba a márgenes laterales y el 8,9% -17 casos- a márgenes profundos). (Figura 25)

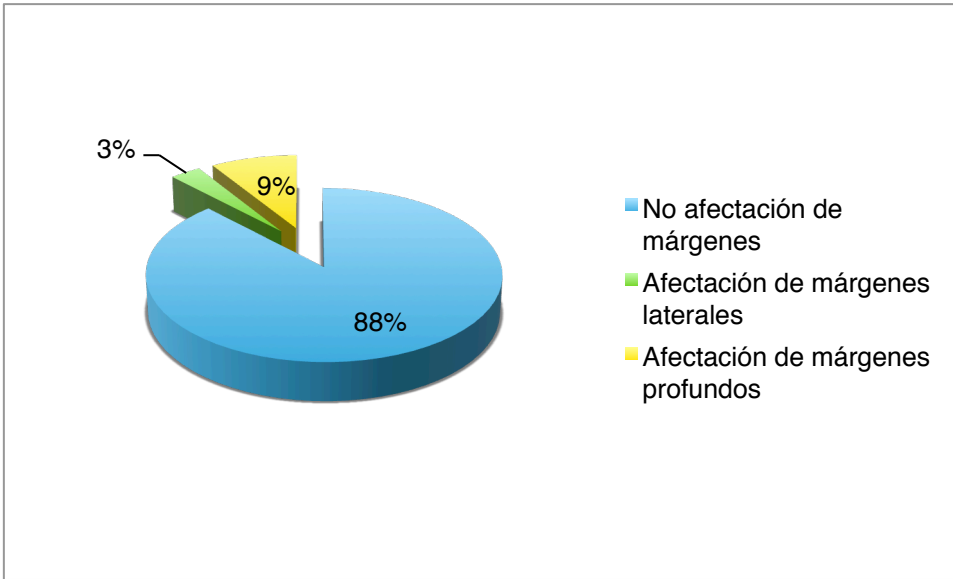


Figura 25. Afectación de márgenes quirúrgicos

5.1.2.7. Infiltración perineural

Se detectaron 13 casos de invasión perineural (6,8% del total), no evidenciándose en los 177 tumores restantes (93,2%). (Figura 26)

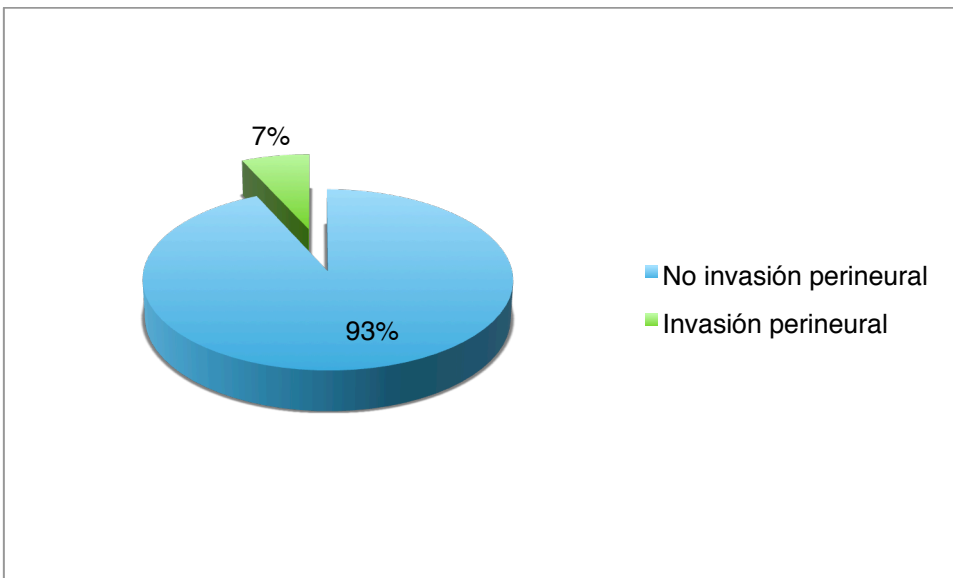


Figura 26. Invasión perineural

5.1.2.8. Invasión vascular

Únicamente se diagnosticaron dos casos con invasión vascular (1,1%), frente a 188 casos en los que no se evidenció dicha invasión (98,9%). (Figura 27)

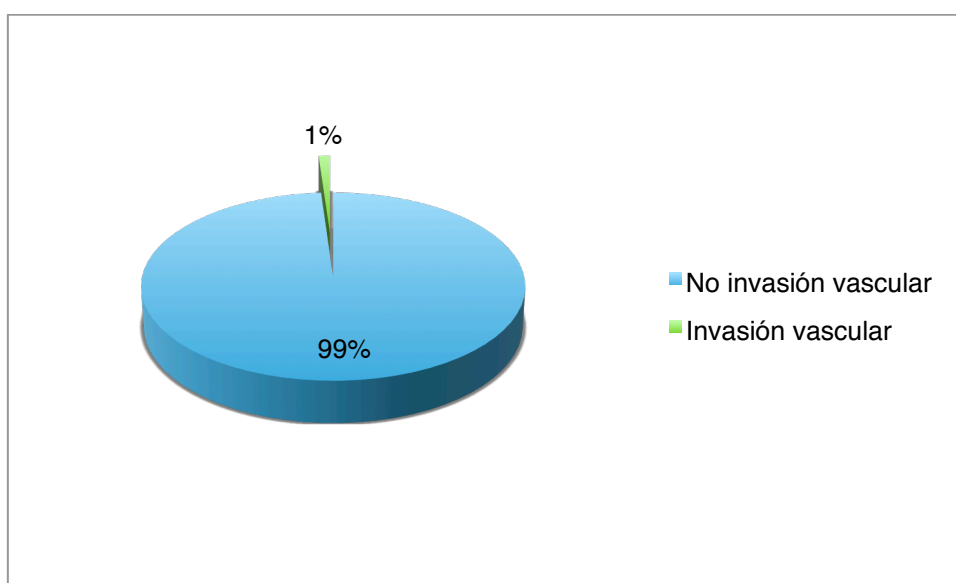


Figura 27. Invasión vascular

5.1.3. Evolución de los pacientes tras el diagnóstico

En la Tabla 11 se resumen los datos acerca de la evolución de los pacientes durante los cinco años siguientes tras ser diagnosticados de carcinoma espinocelular. La mayoría de los pacientes tuvieron una evolución favorable, sin evidenciarse recurrencia tumoral ni metástasis.

Tabla 11. Evolución de los pacientes

Desarrollo de nuevos carcinomas <i>n</i>(%) N=167	Sí	31 (18,6%)
	No	136 (81,4%)
Evolución <i>n</i>(%) N=166	Buena evolución	149 (89,8%)
	Metástasis	13 (7,8%)
	Recidiva	3 (1,8%)
	Recidiva y metástasis	1 (0,6%)
Metástasis durante el seguimiento <i>n</i>(%) N=166	Sí	14 (8,4%)
	No	152 (91,6%)
Éxito durante el seguimiento <i>n</i>(%) N=155	Atribuible al carcinoma	4 (2,6%)
	Por otras causas	25 (16,1%)
	No	126 (81,3%)

Hasta un 18,6% (n=31) desarrollaron nuevos carcinomas durante el seguimiento, frente al 81,4% (n=136) que no presentaron nuevas lesiones en las sucesivas revisiones. Hubo pérdida de seguimiento en tres pacientes sin poder precisar si desarrollaron nuevos carcinomas. (Figura 28)

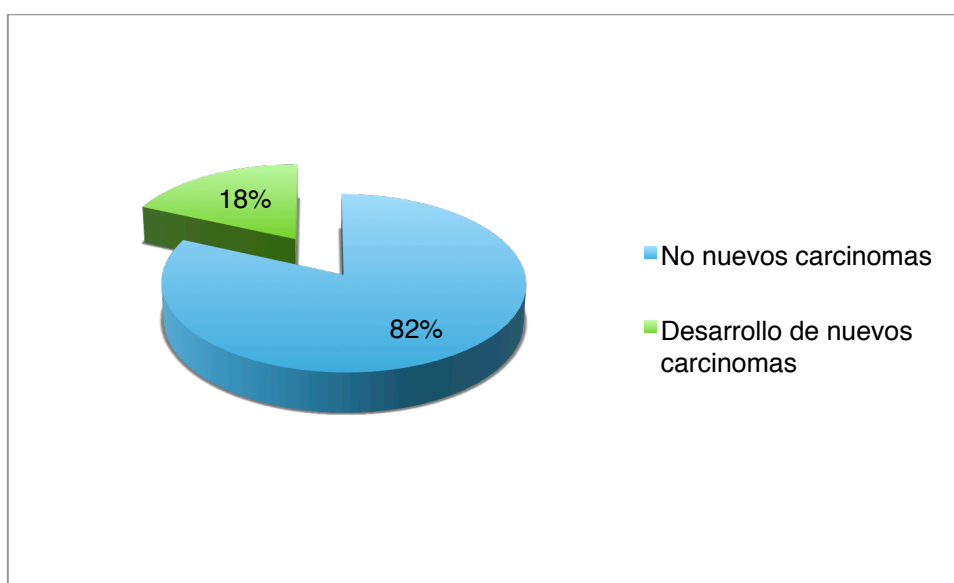


Figura 28. Desarrollo de nuevos carcinomas

El 8,4% de los pacientes (14 casos) sufrieron metástasis. Todos los pacientes que padecieron metástasis mostraban invasión de ganglios regionales, y de éstos casos, 3 sufrieron metástasis viscerales (dos casos a nivel pulmonar y uno en retroperitoneo). De los 14 casos metastásicos uno sufrió recidiva tumoral antes de desarrollar la metástasis. Por otro lado, sólo cuatro casos de los 166 en los que se pudo completar el seguimiento (el 2,5%) sufrieron recurrencia tumoral. (Figuras 29 y 30)

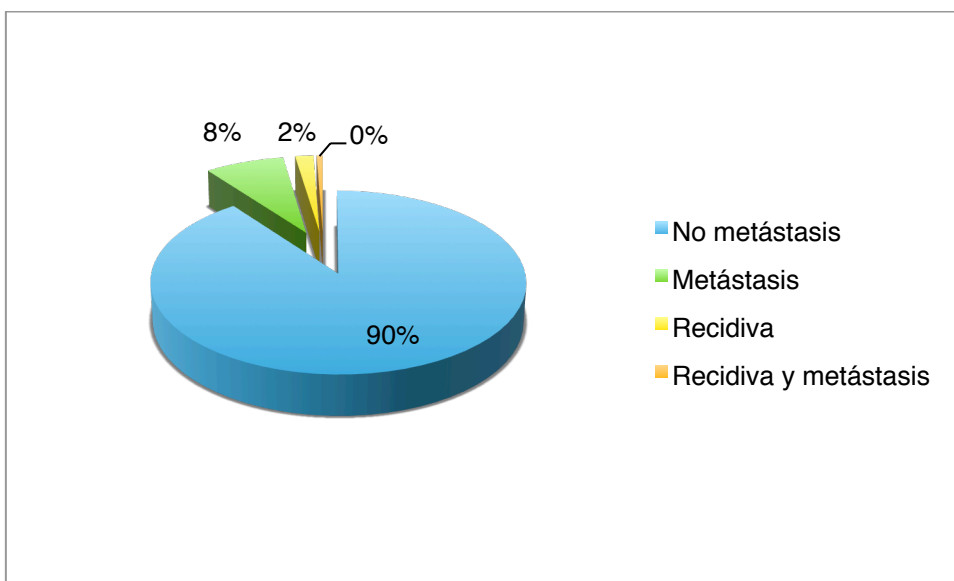


Figura 29. Evolución de los carcinomas

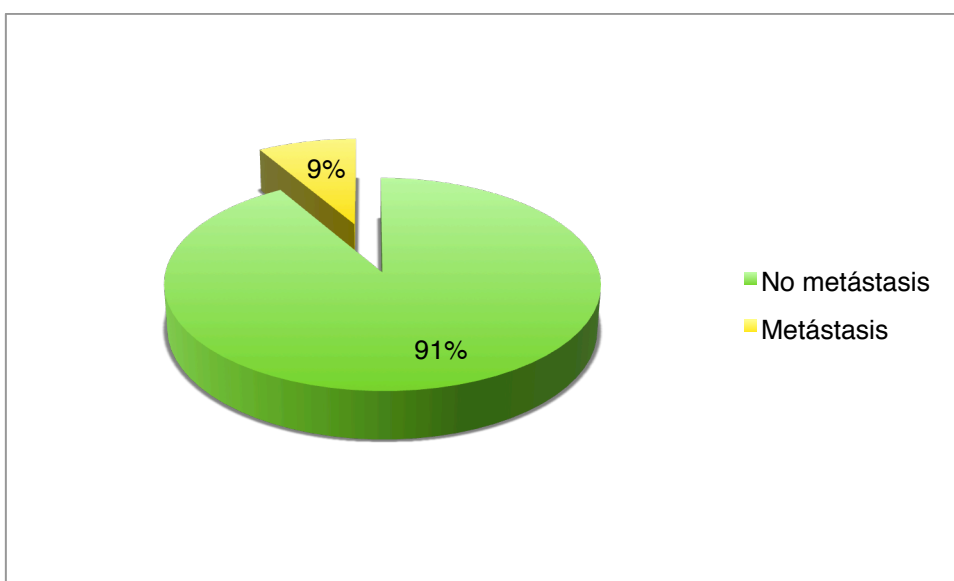


Figura 30. Desarrollo de metástasis

Siguiendo la clasificación de la nueva versión de la *American Joint Committee of Cancer*, la mayoría de los tumores se clasificaron como estadio II. Así pues, hasta 92 tumores (el 48,4% de los casos) se encuadraban en este estadio. Hubo 11 casos in situ (5,8%) es decir, clasificados como estadio 0. El 38,4% (73 casos) se clasificaron como estadio I, el 4,7% (9 casos) como estadio III y el 2,6% (5 casos) como estadio IV. (Tabla 12)

Tabla 12. Estadía de los tumores de la muestra

Clasificación TNM	Frecuencia n(%)	Estadio
TisN0M0	11 (5,8%)	0
T1N0M0	73 (38,4%)	I
T2N0M0	92 (48,4%)	II
T2N1M0	8 (4,2%)	III
T1N2aM0	1 (0,53%)	IV
T2N2aM0	1 (0,53%)	
T2N3M0	1 (0,53%)	
T2N1M1	1 (0,53%)	
T2N2bM1	1 (0,53%)	
T2N2cM1	1 (0,53%)	

La mayoría de los pacientes seguían vivos a los cinco años del diagnóstico del tumor (126 casos, 81,3%). Fallecieron 29 pacientes, 4 (2,6%) como consecuencia de la evolución del carcinoma o complicaciones asociadas y 25 (16,1%) por otras causas

diferentes al tumor. En hasta 15 casos no se pudo constatar la supervivencia global.

(Figura 31)

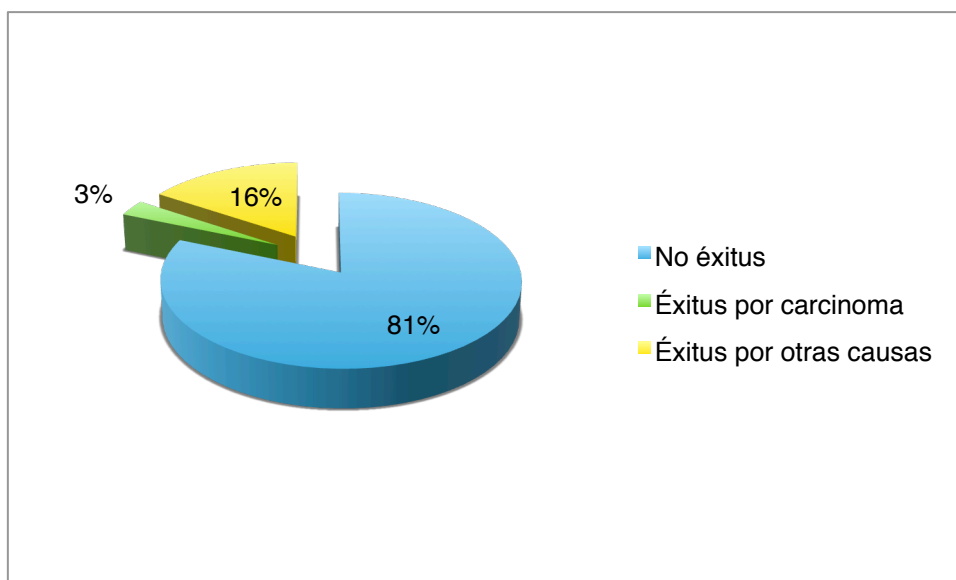


Figura 31. Éxitos durante el seguimiento

5.1.4. Análisis por género

La edad media de los hombres fue ligeramente menor al de las mujeres, $70,47 \pm 13,5$ años y $77,98 \pm 8,8$ años, respectivamente. Los hombres mostraron una distribución homogénea entre los diferentes grupos de edad, con un cierto predominio por encima de los 80 años. De este modo, el 22,4% de los hombres (26 casos) era de menos de 60 años, el 21,6% (25 casos) tenía edades comprendidas entre los 60 y los 70 años, el 26,7% (31 casos) tenía entre 70 y 80 años, y el 29,3% (34 casos) superaba los 80 años de edad. Por otro lado las mujeres mostraron un claro predominio de edades más avanzadas, fundamentalmente en el grupo comprendido entre los 70 y 80 años de edad (24 casos, 44,4%). Dos mujeres tenían menos de 60 años (3,7%), siete tenían entre 60 y 70 años, y 21 (38,9%) tenían más de 80 años. (Figura 32)

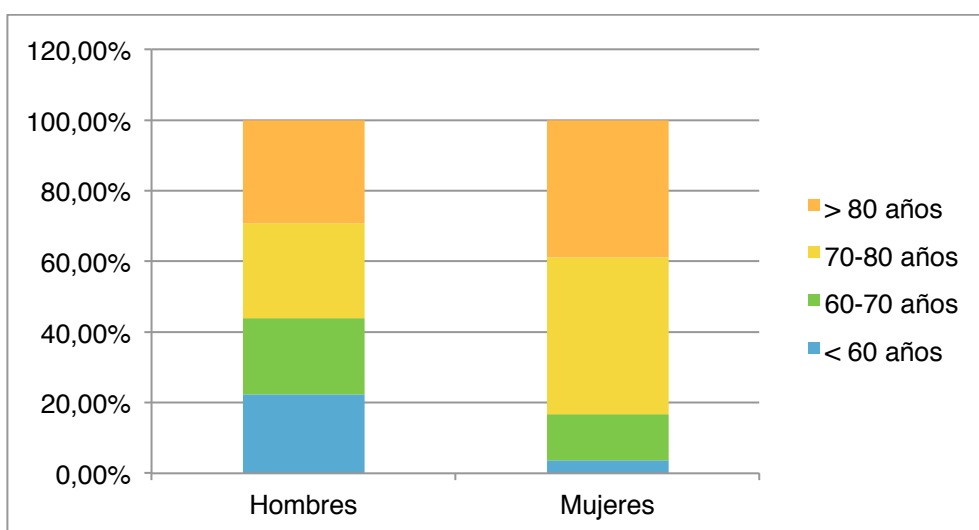


Figura 32. Distribución de grupos de edad por género

La mayoría de los pacientes, tanto hombres como mujeres, tenía un fototipo II (38 hombres – 63,3%- y 21 mujeres – 77,8%). El 6,7% de los hombres (4 casos) tenían un fototipo I y el 30% (18 casos) superaba el fototipo II. En el grupo de las mujeres por su parte hubo el mismo porcentaje de casos de fototipo I y fototipos oscuros (por encima de II), con 3 casos en cada grupo (11,1%).

Hubo un discreto mayor porcentaje de mujeres con tumores de mayor tamaño clínico tumoral, de modo que el 65% de hombres (80 casos) y el 54,1% de mujeres (33 casos) presentó tumores de menos de 20 mm de diámetro, y el 35% de hombres (43 casos) y el 45,9% de mujeres (28 casos) presentó tumores de más de 20 mm de diámetro.

En cuanto a la localización de los tumores, los hombres demostraron un claro predominio por las áreas fotoexpuestas, con hasta 81,4% de pacientes (105 casos) desarrollando carcinomas en estas áreas, frente al 18,6% de hombres (24 casos) que los desarrollaron en áreas no fotoexpuestas. Las mujeres también tuvieron un mayor porcentaje de tumores localizados en áreas fotoexpuestas, aunque con diferencias menos

marcadas: 77% (47 casos) frente al 23% (14 casos). La región frontotemporal y cuero cabelludo fueron las áreas predominantes en ambos sexos (32% -41 casos- en hombres y 31,1% -19 casos- en mujeres). Tras estas, las principales localizaciones en hombres fueron labio inferior (14,8%, 19 casos), y pabellón auricular (13,3%, 17 casos), mientras que en mujeres fueron dorso de manos (19,7%, 12 casos), mejillas (18%, 11 casos) y piernas (11,5%, 7 casos). Ninguna mujer padeció lesiones en labio inferior ni en genitales. (Figura 33)

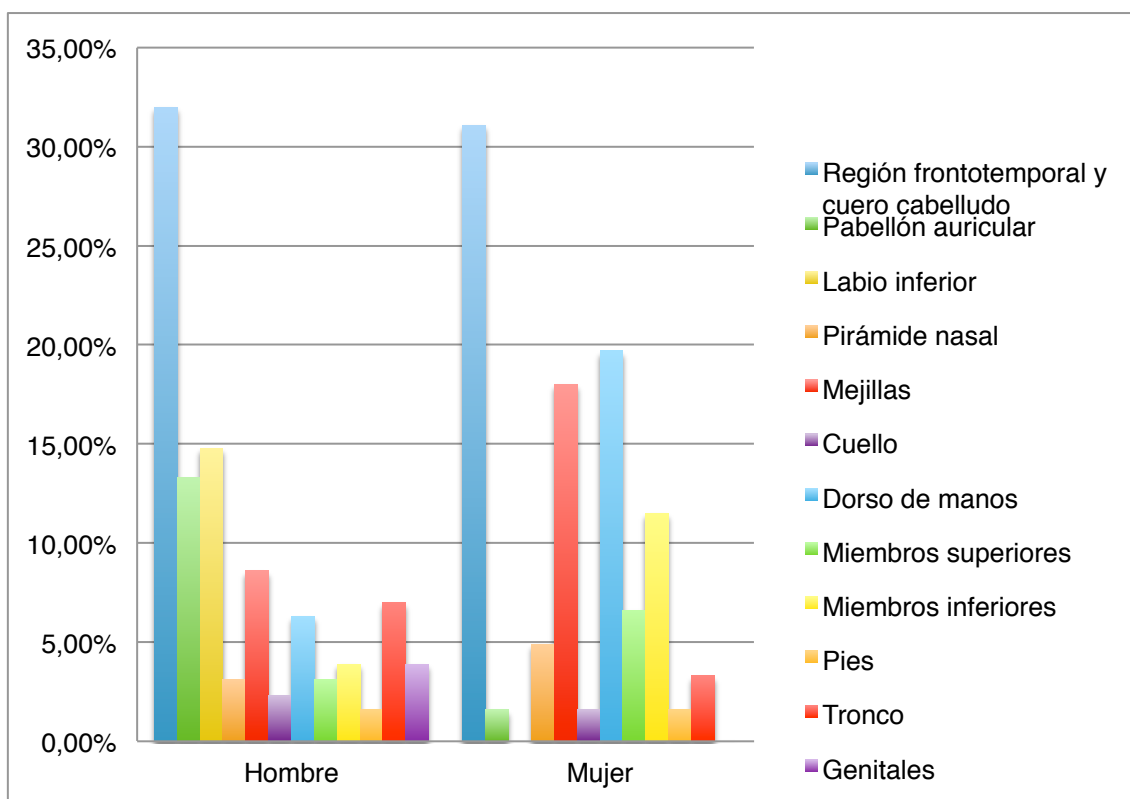


Figura 33. Localización por género

La proporción de inmunosupresión en los hombres fue del 10,2% (11 casos), mientras que en las mujeres fue del 5,7% (3 casos).

Los hombres tuvieron más porcentaje de exposición ocupacional al sol (58% de hombres -29 casos- frente al 25,8% de mujeres -8 casos-).

Respecto a la evolución clínica, los hombres mostraron mayor porcentaje de desarrollo de nuevos carcinomas y de metástasis, de modo que 24 pacientes (20,9%) fueron diagnosticados de nuevos carcinomas durante los cinco años tras el diagnóstico y 12 pacientes (10,7%) desarrollaron metástasis. Por su lado, la proporción de mujeres que desarrollaron nuevos carcinomas durante el seguimiento fue del 13% (7 casos), con una tasa de metástasis del 3,7% (2 casos).

Tabla 13. Diferencias entre géneros

	Hombres (n=116)		Mujeres (n=54)		Significación
Edad media en años (SD)	70,47 (13,5)		77,98 (8,8)		p<0,001
	N	%	N	%	
Edad por grupos (n=170)					
<60 años	26	22,4	2	3,7	p=0,003
60-70 años	25	21,6	7	13	
70-80 años	31	26,7	24	44,4	
> 80 años	34	29,3	21	38,9	
Fototipo (n=87)					
I	4	6,7	3	11,1	N.S.
II	38	63,3	21	77,8	
>II	18	30	3	11,1	
Tamaño tumoral (n=184)					
<20 mm	80	65	33	54,1	N.S.
>20 mm	43	35	28	45,9	
Tumor en áreas fotoexpuestas (n=190)					
Sí	105	81,4	47	77	N.S.
No	24	18,6	14	23	
Exposición laboral al sol (n=81)					
Sí	29	58	8	25,8	p=0,005
No	21	42	23	74,2	
Inmunosupresión (n=161)					
Sí	11	10,2	3	5,7	N.S.
No	97	89,8	50	94,3	
Desarrollo de nuevos carcinomas (n=167)					
Sí	24	21,2	7	13	N.S.
No	89	78,8	47	87	
Desarrollo de metástasis (n=166)					
Sí	12	10,7	2	3,7	N.S.
No	100	89,3	52	96,3	

5.1.5. Análisis por grupo de edad

En cuanto a los diferentes grupos de edad, las principales diferencias se muestran en la Tabla 14. Destacaron diferencias en el tamaño tumoral, detectándose diferencias de hasta casi el doble en la media entre los grupos de más de 80 años ($23,56 \pm 19,83$ mm) y sujetos entre 60 y 70 años ($14,21 \pm 11,76$ mm). El 73,7% de los pacientes de 60-70 años de edad tenían tumores de menos de 2 cm, mientras que el 50,9% de los pacientes de más de 80 años tenían tumores de más de 2 cm. Los pacientes de 70-80 años tenían tumores con un tamaño medio tumoral de $18,40 \pm 14,44$ mm y los de menos de 60 años tuvieron tumores con un tamaño medio de $22,43 \pm 21$ mm. La proporción de casos con tumores de más de 20 mm fue del 33,3% en el grupo de menores de 60 años y del 37,9% en el grupo de 70-80 años. (Figura 34)

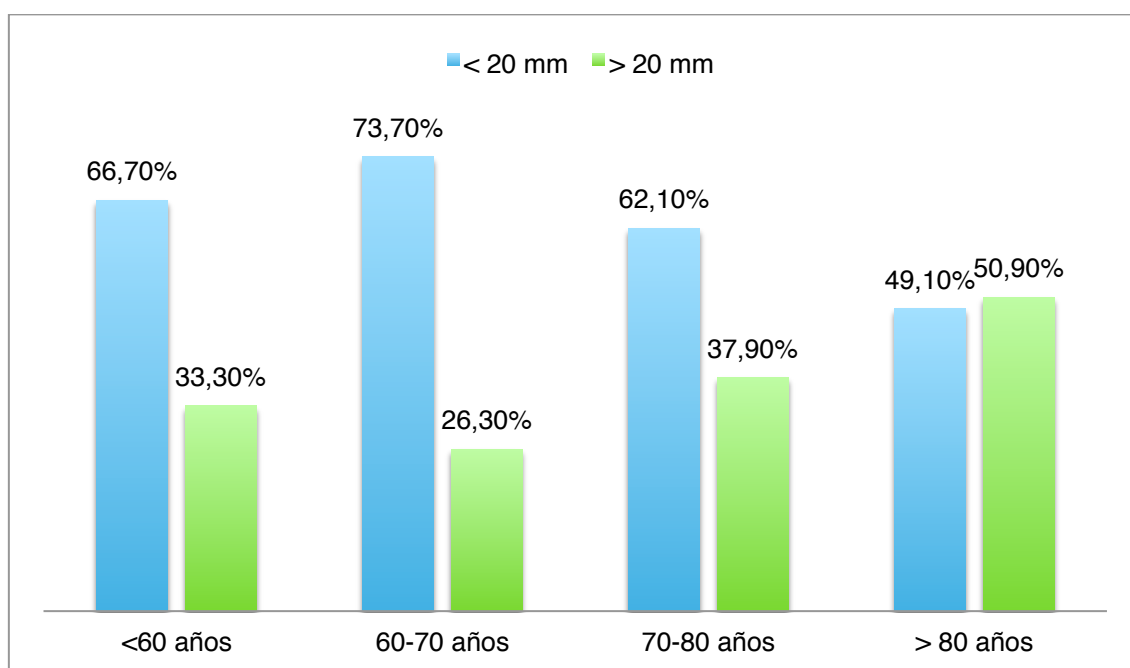


Figura 34. Diámetro tumoral por grupos de edad

Los sujetos que tuvieron un mayor tiempo de evolución tumoral fueron los de más de 80 años, con una media de $19,36 \pm 38,31$ meses. En el resto de grupos fue de $15 \pm 13,98$ meses en los menores de 60 años, $12,17 \pm 24,01$ meses en los sujetos de 60-70 años, y $17,51 \pm 24,97$ meses en los sujetos de 70-80 años.

Respecto al espesor tumoral, los tumores más gruesos se observaron también en los pacientes más ancianos, con una media de $4,87 \pm 3,43$ mm (hasta el 48,3% eran tumores de más de 4 mm de grosor). En el grupo de menores de 60 años la media de espesor tumoral fue de $3,98 \pm 4,71$ mm, en los de 60-70 años de $3,42 \pm 3,54$ mm, y en los de 70-80 años fue de $4,22 \pm 4,17$ mm. El porcentaje de tumores de más de 4 mm de espesor fue en estos tres grupos del 34,4%, 23,7% y 34,4% respectivamente. (Figura 35)

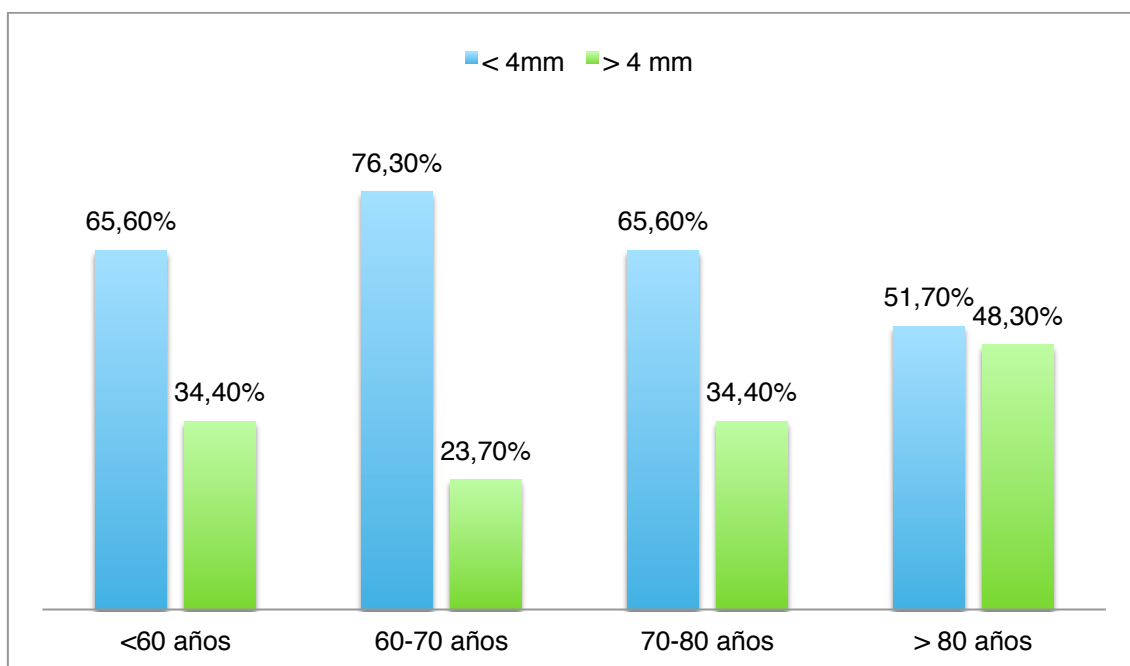


Figura 35. Espesor tumoral por grupo de edad

Los pacientes de menos de 60 años de edad mostraron un mayor porcentaje de fototipos oscuros (el 36,4% -4 casos- superaba el fototipo II). Esta proporción fue menor en el resto de los grupos de edad, de modo que el porcentaje de fototipos I, II y >II fue respectivamente de 13,6% (3 casos), 59,1% (13 casos) y 27,3% (6 casos) en los pacientes de 60-70 años, 3,8% (1 caso), 73,1% (19 casos) y 23,1% (6 casos) en los pacientes de 70-80 años, y 7,1% (2 casos), 75% (21 casos), y 17,9% (5 casos) en los de más de 80 años.

El grupo de edad con mayor porcentaje de antecedentes de carcinoma espinocelular fue el de 60-70 años, con hasta 7 casos (21,9%). Esta proporción fue del 11,5% (3 casos) en los menores de 60 años, 15,1% (8 casos) en los sujetos de 70-80 años, y 12,7% (7 casos) en los de más de 80 años.

El grupo de sujetos más ancianos (más de 80 años) fue el que tuvo una mayor proporción de exposición laboral al sol (59,1%, 13 casos). Le siguieron los pacientes de 60-70 años (55%, 11 casos), los de menos de 60 años (38,5%, 5 casos) y finalmente los de 70-80 años (30,8%, 8 casos).

La región frontotemporal y cuero cabelludo fueron las localizaciones donde con más frecuencia asentaban los carcinomas espinocelulares en todos los grupos de edad salvo en los pacientes más jóvenes, en los que labio inferior y mejillas supusieron las localizaciones más frecuentes, con una proporción del 15,6% (5 casos) y 18,8% (6 casos) respectivamente. Los datos perdidos de las diferentes variables estudiadas se distribuyeron homogéneamente entre los distintos grupos de edad.

Tabla 14. Diferencias detectadas entre los diferentes grupos de edad

	< 60 años (n=28)		60-70 años (n=32)		70-80 años (n=55)		>80 años (n=55)		Signif
Tamaño del tumor en mm Media (SD)	22,43 (21)		14,21 (11,76)		18,4 (14,44)		23,56 (19,83)		N.S.
Tiempo de evolución en meses Media (SD)	15 (13,98)		12,17 (24,01)		17,5 (24,97)		19,36 (38,31)		N.S.
Espesor tumoral en mm Media (SD)	3,98 (4,71)		3,42 (3,54)		4,22 (4,17)		4,87 (3,43)		N.S.
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Fototipo (n=87)									
I	1	9,1	3	13,6	1	3,8	2	7,1	N.S.
II	6	54,5	13	59,1	19	73,1	21	75	
>II	4	36,4	6	27,3	6	23,1	5	17,9	
Antecedentes de carcinoma (n=166)									
No	23	88,5	25	78,1	45	84,9	48	87,3	N.S.
Sí	3	11,5	7	21,9	8	15,1	7	12,7	
Exposición laboral al sol (n=81)									
No	8	61,5	9	45	18	69,2	9	40,9	N.S.
Sí	5	38,5	11	55	8	30,8	13	59,1	

5.1.6. Análisis por fototipo

En cuanto al fototipo, se detectaron diferencias en cuanto a los antecedentes previos de carcinoma espinocelular y de precáncer. Hasta un 28,6% de los pacientes con fototipo I (2 casos) habían sido diagnosticados con anterioridad de un carcinoma espinocelular y un 71,4% (5 casos) tenían antecedentes de precáncer. El porcentaje de estos antecedentes fue menor en los fototipos más oscuros.

Respecto al número de tumores diagnosticados hubo un caso, del grupo de los pacientes del grupo de fototipo I, que tuvo más de un carcinoma espinocelular (14,3%), cuatro pacientes del grupo de fototipo II (6,4%) y ningún caso en los pacientes de fototipos más oscuros.

Los pacientes con fototipo II son los que presentaron una mayor tasa de nuevos carcinomas espinocelulares diagnosticados durante el seguimiento, de modo que hasta 18 pacientes (30,5%) fueron diagnosticados de nuevos tumores en los siguientes cinco años posteriores. Esta proporción fue algo menor en los pacientes de fototipos por encima de II (23,8%, 5 casos), mientras que en sólo un paciente con fototipo I sufrió la aparición de nuevos tumores durante el seguimiento (14,3%).

En cuanto a la evolución de los pacientes, el grupo donde hubo mayor porcentaje de casos metastásicos fue el de los pacientes de fototipo II. En este grupo hubo hasta cinco pacientes que desarrollaron metástasis (8,5%). Dos pacientes de fototipos superior a II desarrollaron metástasis (9,5%), y ningún caso de metástasis se produjo en los pacientes de fototipo I. (Tabla 15).

Tabla 15. Diferencias halladas entre los distintos fototipos

	Fototipo I (n=7)		Fototipo II (n=59)		Fototipo >II (n=21)		Signif
	N	%	N	%	N	%	
Antecedentes de carcinoma espinocelular (n=87)							
Sí	2	28,6	13	22	4	19	N.S.
No	5	71,4	46	78	17	81	
Antecedentes de precáncer cutáneo-mucoso (n=87)							
Sí	5	71,4	33	55,9	13	61,9	N.S.
No	2	28,6	26	44,1	8	38,1	
Número de carcinomas espinocelulares (n=87)							
1	5	71,4	49	83,1	19	90,5	N.S.
2	1	14,3	6	10,2	2	9,5	
>2	1	14,3	4	6,8	0	0	
Desarrollo de nuevos carcinomas espinocelulares (n=87)							
Sí	1	14,3	18	30,5	5	23,8	N.S.
No	6	85,7	41	69,5	16	76,2	
Desarrollo de metástasis (n=87)							
Sí	0	0	5	8,5	2	9,5	N.S.
No	7	100	54	91,5	19	90,5	

5.1.7. Análisis por localización

La localización en la que se evidenció una mayor tasa de metástasis fue el labio inferior, con cifras de hasta el 21,1% (4 casos). Le siguieron en proporción el dorso de manos (2 casos, 10%), mejillas (2 casos, 9,1%), piernas (1 caso, 8,3%), región frontotemporal y cuero cabelludo (4 casos, 6,7%) y pabellón auricular (1 caso, 5,3%). No hubo metástasis en los tumores localizados en cuello, pies, tronco, genitales ni pirámide nasal. (Figura 36)

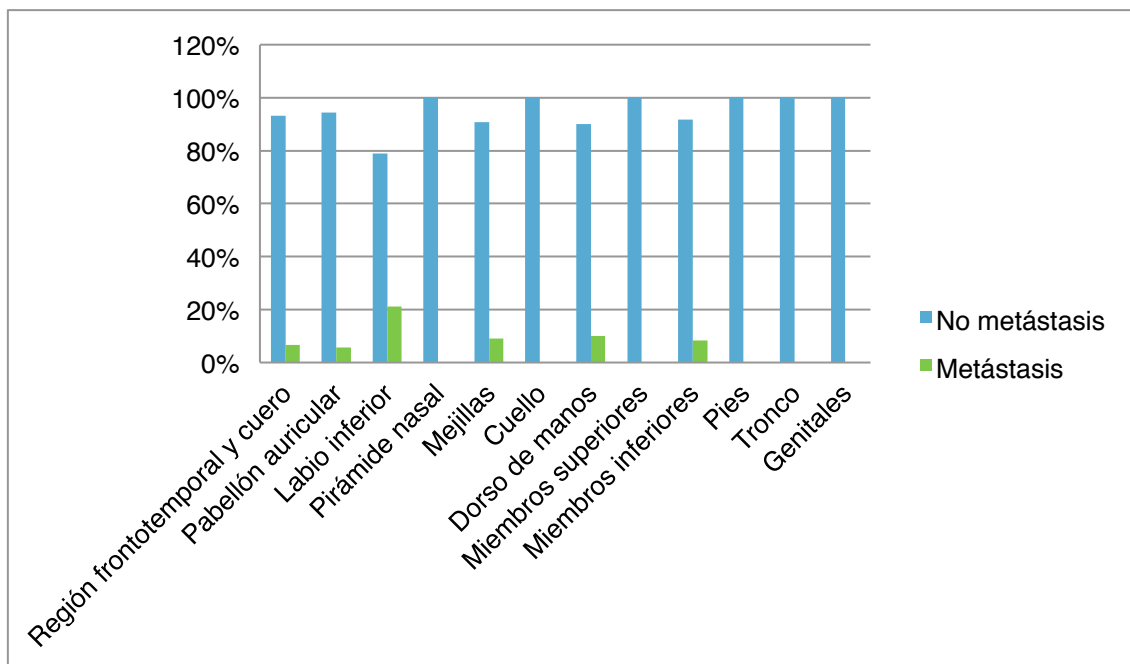


Figura 36. Porcentaje de metástasis según localización

Dorso de manos, mejillas y piernas fueron las localizaciones donde predominaba el sexo femenino (60%, 52,4% y 58,3% respectivamente). Por otro lado el 100% de los tumores que se localizaban en labio inferior y genitales afectaba a hombres. (Figura 37)

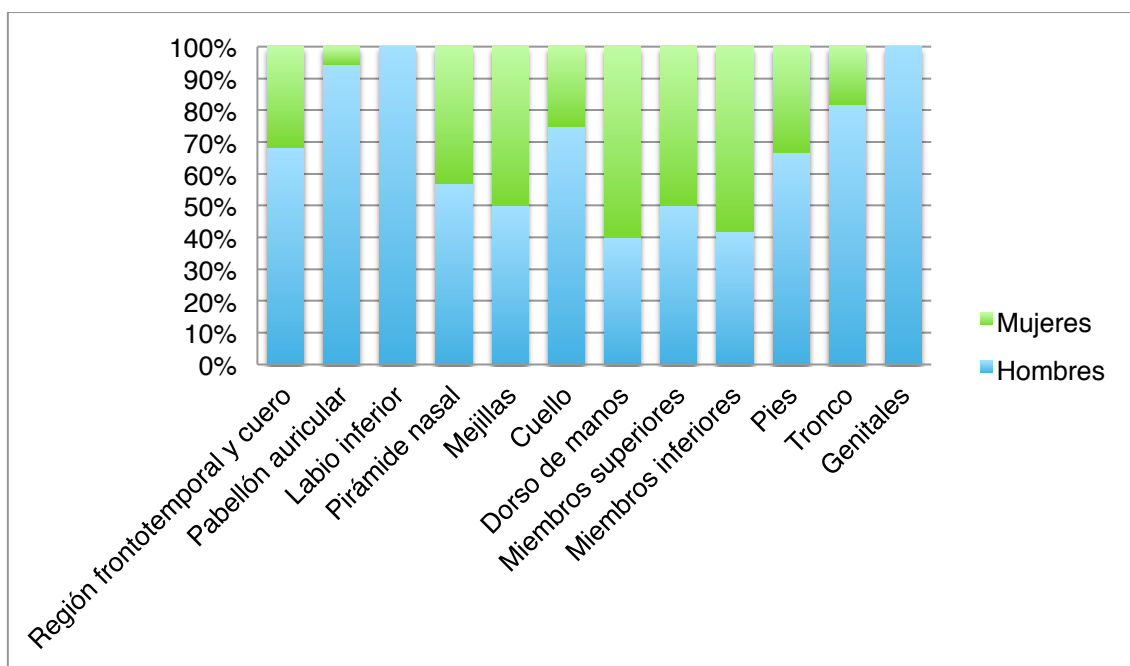


Figura 37. Proporción de género en las diferentes localizaciones

Todos los tumores localizados en genitales y en pies tenían un tiempo de evolución superior a los 12 meses. El tiempo de evolución medio más alto fue el de los tumores que asentaron en pies ($26 \pm 12,50$ meses). Los tumores con menor tiempo de evolución medio fueron los localizados en pirámide nasal ($9,57 \pm 7,3$ meses).

La edad media de los pacientes que desarrollaban carcinomas espinocelulares fue similar en las diferentes localizaciones salvo en los tumores localizados en pies donde la edad media de los sujetos fue mucho más baja ($53,33 \pm 17,04$ años). La edad media más alta fue la de los pacientes con tumores a nivel de pirámide nasal ($76,14 \pm 11,40$ años). El 42,9% (3 casos) de los pacientes con tumores en pirámide nasal y el 41,7% (25 casos) de los pacientes con tumores en región frontotemporal y cuero cabelludo tenían más de 80 años.

Las dos únicas localizaciones en las que se evidenció un franco predominio de afectación a sujetos expuestos crónicamente al sol fueron labio inferior y pabellón auricular, de manera que el 100% de los tumores que asentaban en labio inferior pertenecía a este grupo de pacientes mientras que este porcentaje fue del 55,6% (5 casos) en el pabellón auricular.

Los tumores que demostraron afectar en profundidad en mayor porcentaje fueron los que asentaban en labio inferior. Así pues el 47,4% (9 casos) alcanzaba músculo. El porcentaje de afectación de tejido muscular y cartílago fue del 15,8% (3 casos) en pabellón auricular. Respecto a los tumores de región frontotemporal y cuero cabelludo, el 33,9% (20 casos) invadía hasta dermis profunda y el 32,2% (19 casos) alcanzó tejido celular subcutáneo. A nivel de miembros superiores, la proporción de casos que invadieron dermis profunda fue del 25% (2 casos) y el 37,5% (3 casos) alcanzó subcutis. A nivel nasal se diagnosticaron dos casos que alcanzaban tejido celular subcutáneo (28,6%) y un caso que afectó a músculo (14,3%).

El 36,8% de los tumores de labio inferior y de pabellón auricular (7 casos) tenía un espesor tumoral superior a 4 mm. Este porcentaje fue mayor en los tumores localizados en región frontotemporal y cuero cabelludo (46,7%, 28 casos). La mayoría de los tumores localizados en mejillas tenían un espesor inferior a 2 mm (54,5%, 12 casos). Por otro lado la media más alta de espesor tumoral se halló a nivel de pies (8,75 ± 5,25 mm), mientras que la más baja fue a nivel de cuello (0,98 ± 0,66 mm). (Figura 38)

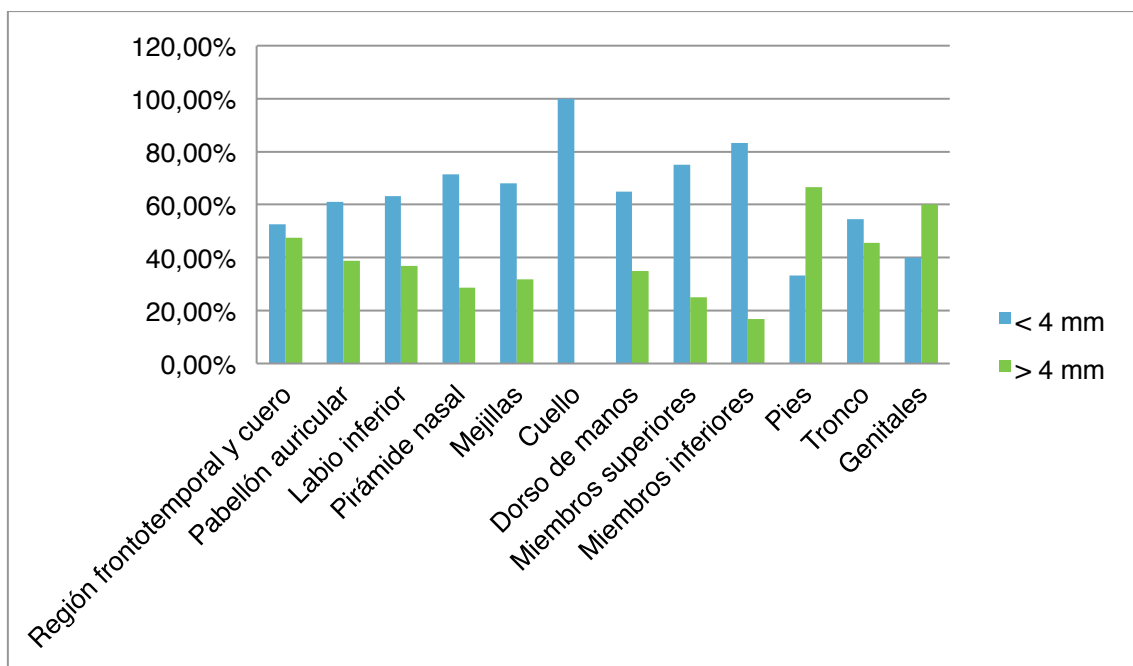


Figura 38. Diferencias de espesor tumoral entre las distintas localizaciones

Los pies supusieron igualmente la localización donde mayor fue la media de tamaño clínico de los tumores (61,67 ± 17,56 mm), mientras que la media más baja se detectó en pirámide nasal (13,86 ± 9,17 mm). En total, el 66,7% de los tumores a nivel genital (2 casos) tenía un diámetro superior a 20 mm, mientras que el 81,3% de los tumores de pabellón auricular (3 casos) tenía un diámetro menor de 20 mm. (Figura 39)

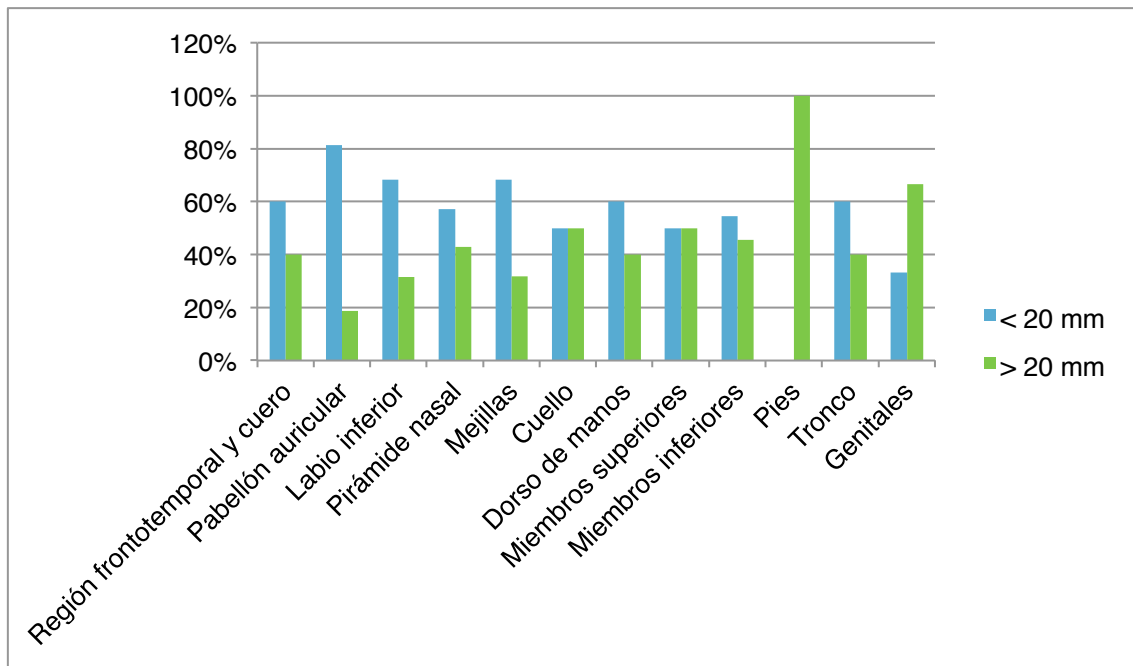


Figura 39. Diferencias de tamaño clínico tumoral entre las diferentes localizaciones

Las localizaciones donde hubo mayor porcentaje de tumores pobremente diferenciados fueron pirámide nasal (28,6%, 2 casos), región frontotemporal y cuero cabelludo (25%, 15 casos), miembros superiores (25%, 2 casos), labio inferior (21,1%, 4 casos) y mejillas (18,2%, 4 casos). (Figura 40)

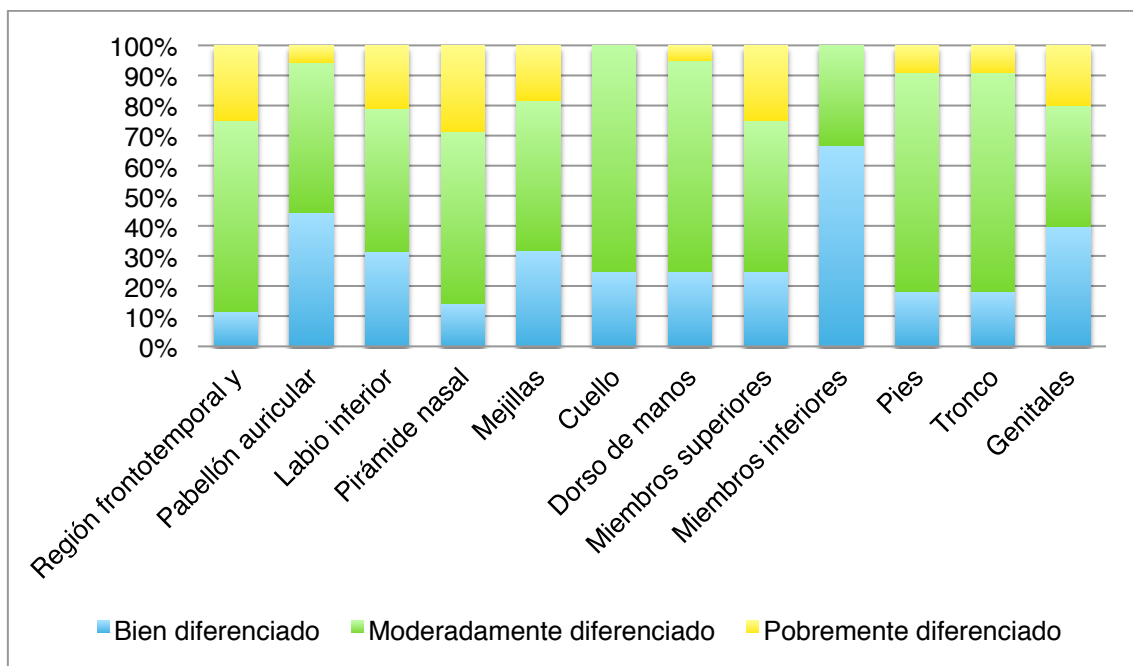


Figura 40. Grados de diferenciación histopatológica por localización

La mayor tasa de invasión perineural se halló a nivel de labio inferior, de modo que 15,8% (3 casos) presentaba infiltración perineural. Le siguieron en frecuencia región frontotemporal y cuero cabelludo (11,7%, 7 casos), mejillas (9,1%, 2 casos) y miembros inferiores (8,3%, 1 caso). (Figura 41)

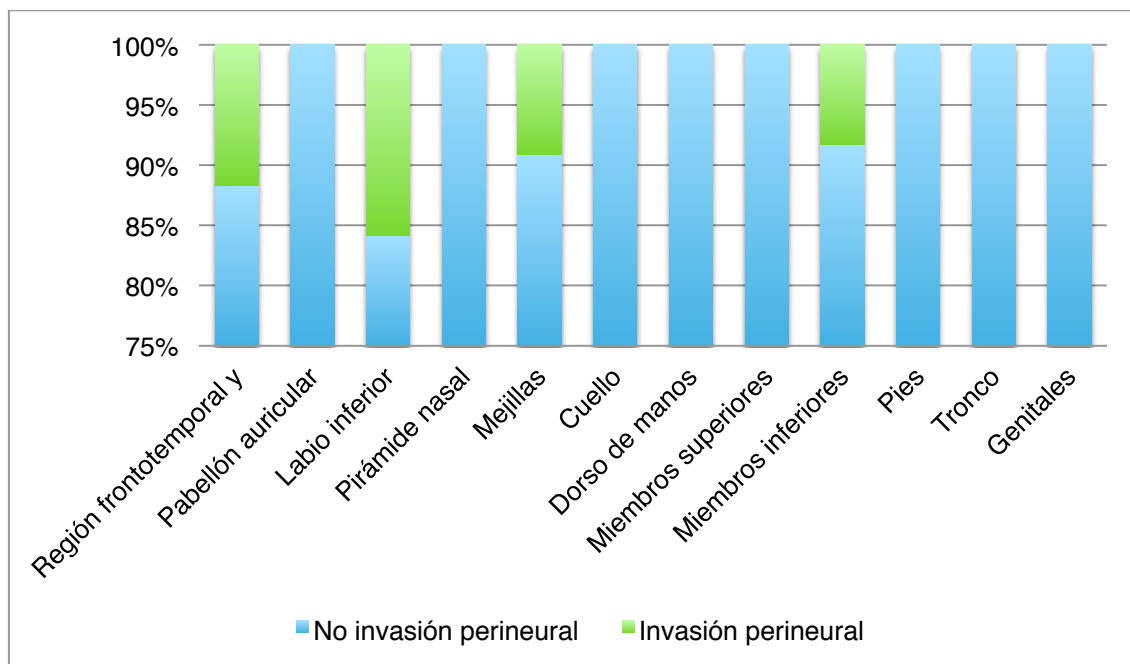


Figura 41. Invasión perineural por localización

Respecto a la invasión vascular, esta se evidenció en el 10,5% (2 casos) de los tumores de labio inferior, siendo la única localización en la que se constató dicha invasión.

5.1.8. Análisis de los hallazgos histopatológicos

Como hemos indicado en el apartado anterior, todos los tumores que presentaban invasión vascular se localizaban en labio inferior. Respecto a la invasión perineural, el porcentaje de tumores que se localizaban en labio inferior fue del 23,1% (3 casos) (la principal localización donde se encontraron tumores con invasión perineural fue la región frontotemporal y cuero cabelludo, con hasta un 53,8% -7 casos). El 15,4% de los tumores que presentaban invasión perineural (2 casos) se localizaron en mejillas y el 7,7% en miembros inferiores (1 caso). (Figura 42)

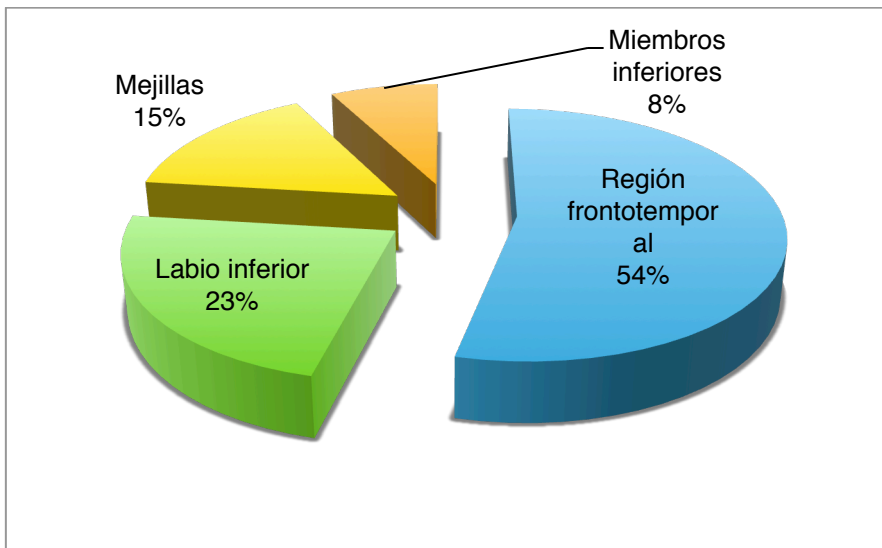


Figura 42. Localizaciones de los tumores que presentaban infiltración perineural

El 46,2% (6 casos) de los tumores con invasión perineural eran pobremente diferenciados, el 38% (5 casos) moderadamente diferenciados y el 15% (2 casos) bien diferenciados. (Figura 43)

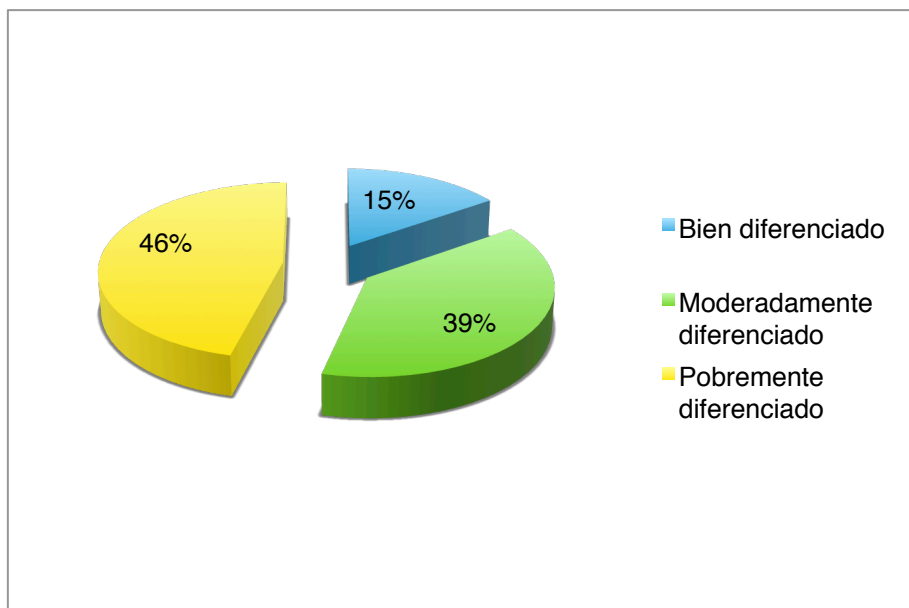


Figura 43. Distribución de los casos con invasión perineural según grado de diferenciación histopatológica

Respecto al subtipo histopatológico, todos los carcinomas espinocelulares que mostraron invasión perineural eran del subtipo clásico. Los dos tumores con invasión vascular eran pobremente diferenciados y uno fue del subtipo acantolítico.

El 16,6% de los tumores que invadían perineuro sufrió recidiva (1 caso) y el 30,8% dio metástasis (2 casos). Uno de los dos tumores que invadían vasos dio metástasis sin evidenciarse recurrencia.

Respecto al grado de diferenciación histopatológica, la tasa de metástasis en los pobremente diferenciados fue del 22,6% (7 casos). Esta tasa fue menor en los tumores moderadamente diferenciados (5,6%, 6 casos) y en los bien diferenciados (2%, 1 caso).

El 87,1% de los pobremente diferenciados (27 casos) invadía más allá de dermis media y el 51,6% (16 casos) tenía más de 4 mm de profundidad. La tasa de tumores moderadamente diferenciados que invadieron más allá de dermis media fue del 64,8% (70 casos) y los que presentaron un espesor superior a los 4 mm supusieron el 36,1% (39 casos). Respecto a los bien diferenciados mostraron porcentajes más bajos, con un

45,1% de invasión más allá de dermis media (23 casos) y un 27,5% de más de 4 mm de espesor (14 casos).

El 19,4% de los tumores con pobre diferenciación histopatológica presentaba invasión perineural (6 casos) y el 6,5% invasión vascular (2 casos). La tasa de invasión perineural en los tumores moderadamente y bien diferenciados fue respectivamente del 4,6% (5 casos) y 4% (2 casos), sin presentar ninguno de estos tumores invasión vascular.

Tabla 16. Diferencias entre los casos por grado de diferenciación histopatológica

	Bien diferenciados (n=51)		Moderadamente diferenciados (n=108)		Pobrementemente diferenciados (n=31)		Signif
	N	%	N	%	N	%	
Profundidad (n=190)							
Hasta dermis media	28	54,9	38	35,2	4	12,9	N.S.
Más allá de dermis media	23	45,1	70	64,8	27	87,1	
Espesor tumoral (n=190)							
< 2mm	27	52,9	29	26,9	2	6,5	N.S.
2-4 mm	10	19,6	40	37	13	41,9	
>4 mm	14	27,5	39	36,1	16	51,6	
Invasión perineural (n=190)							
Sí	2	4	5	4,6	6	19,4	N.S.
No	49	96,1	103	95,4	25	80,6	
Invasión vascular (n=190)							
Sí	0	0	0	0	2	6,5	N.S.
No	51	100	108	100	29	93,5	
Metástasis (n=190)							
Sí	1	2	6	5,6	7	22,6	p=0,002
No	50	98	102	94,4	24	77,4	

Sólo presentaron metástasis los subtipos clásico y acantolítico, con porcentajes del 6,9% (12 casos) y 18,2% (2 casos) respectivamente. Destaca un 75% de los tumores de células claras (3 casos) invadieron más allá de dermis media, con un espesor tumoral de más de 4 mm en el 100% de los casos. El 63,6% de los tumores del subtipo acantolítico invadían más allá de dermis media (7 casos) y esta tasa fue del 63,2% (110 casos) en los tumores del subtipo clásico. Sólo se evidenció invasión perineural en los tumores del subtipo clásico, representando ésta el 7,5% del total (13 casos). Las diferencias entre los diferentes subtipos histopatológicos se resume en la Tabla 17.

Tabla 17. Diferencias entre los subtipos histopatológicos

	Clásico (n=174)		Acantolítico (n=11)		De células claras (n=4)		Fusocelular (n=1)		Signif
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Profundidad (n=190)									
Hasta dermis media	64	36,8	4	36,4	1	25	1	100	N.S.
Más allá de dermis media	110	63,2	7	63,6	3	75	0	0	
Espesor tumoral (n=190)									
<2mm	56	32,2	1	9,1	0	0	1	100	N.S.
2-4mm	59	33,9	4	36,4	0	0	0	0	
>4 mm	59	33,9	6	54,5	4	100	0	0	
Invasión perineural (n=190)									
Sí	13	7,5	0	0	0	0	0	0	N.S.
No	161	92,5	11	100	4	100	1	100	
Invasión vascular (n=190)									
Sí	1	0,6	1	9,09	0	0	0	0	N.S.
No	173	99,4	10	90,9	4	100	1	100	
Metástasis (n=190)									
Sí	12	6,9	2	18,2	0	0	0	0	N.S.
No	162	93,1	9	81,8	4	100	1	100	

Los tumores con mayor espesor tumoral fueron los que presentaron una mayor tasa metastásica, de modo que hasta el 15,9% de los tumores con un espesor superior a los 4 mm (11 casos) dio metástasis. Este porcentaje fue mucho menor en tumores menos gruesos (3,2% en los de 2-4mm – 2 casos- y 1,7% en los de menos de 2 mm – 1 caso). (Figura 44)

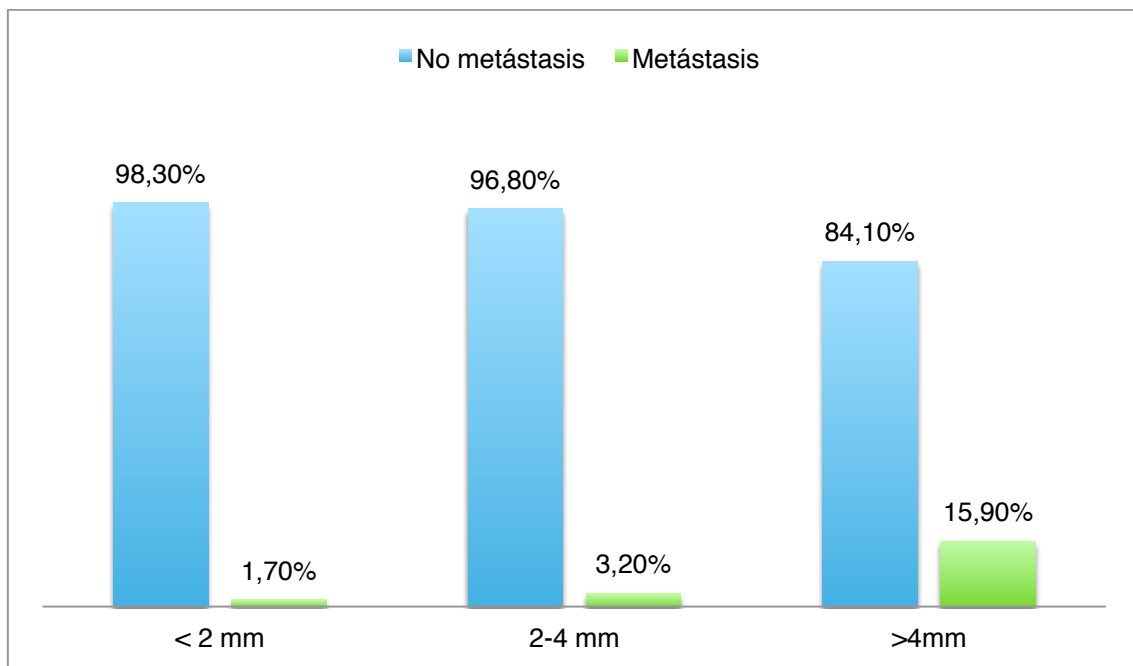


Figura 44. Diferencias de tasas de metástasis según espesor tumoral

Se objetivó asimismo que el porcentaje de tumores que desarrollaban metástasis aumentaba conforme los tumores alcanzaban niveles más profundos, de modo que el 3,2% (2 casos) de los tumores que alcanzó dermis profunda dio metástasis, y este porcentaje fue del 20% (7 casos) en los que alcanzaban subcutis y del 23,8% (5 casos) en los que invadían músculo. (Figura 45)

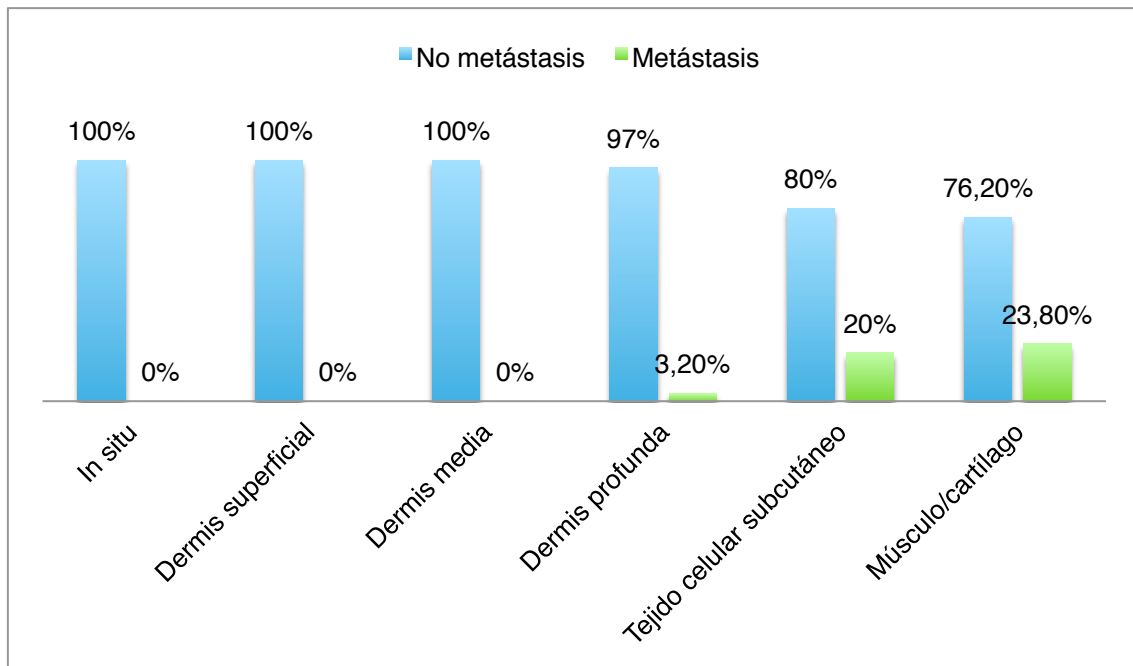


Figura 45. Diferencias de tasas de metástasis según nivel de invasión

Asimismo, los tumores con un espesor de más de 4 mm fueron los que tuvieron mayor porcentaje de invasión perineural (13%, 9 casos) frente al 6,3% (4 casos) de los tumores de entre 2 a 4 mm. (Figura 46)

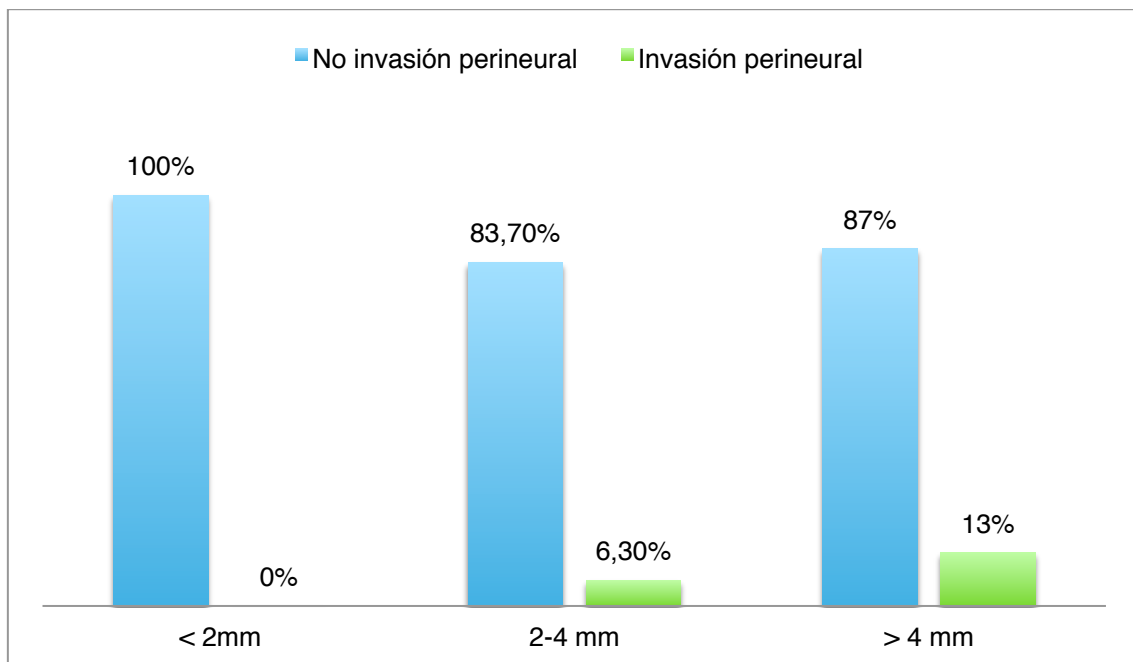


Figura 46. Diferencias de tasas de invasión perineural según espesor tumoral

Se detectaron igualmente diferencias entre los tumores con diferente espesor tumoral en cuanto a la afectación de márgenes de exéresis. Así pues la tasa de tumores que presentaron afectación de márgenes fue del 17,4% (12 casos) en los de más de 4 mm de espesor, del 12,7% (8 casos) en los de 2-4 mm, y de 5,1% (3 casos) en los de menos de 2 mm. (Figura 47)

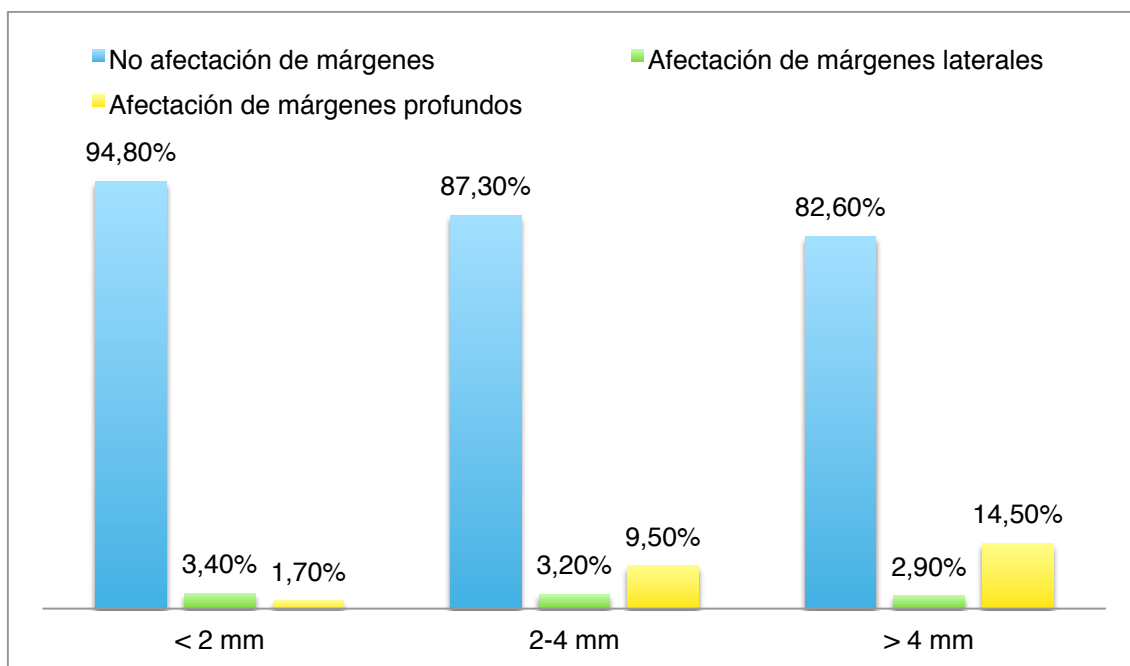


Figura 47. Diferencias de afectación de márgenes de exéresis según espesor tumoral

No se evidenció recurrencia tumoral en los carcinomas espinocelulares con un espesor inferior a 2 mm. La tasa de recurrencia tumoral fue del 3,2% (2 casos) en los tumores de 2-4 mm y del 2,8% (2 casos) en los tumores de más de 4 mm de espesor. Recidivaron un 5,6% de los tumores que afectaban a dermis media (2 casos) y un 5,8% de los tumores que invadieron tejido celular subcutáneo (2 casos). No se evidenció recidiva en tumores que afectaban a otros niveles.

El porcentaje de metástasis fue mayor en los tumores que afectaban a los márgenes de exéresis. De este modo, el porcentaje de tumores con márgenes libres que dieron metástasis fue del 4,8% (8 casos) frente al 26,10% (6 casos) de los tumores que afectaban a márgenes. (Figura 48) La tasa de metástasis fue mayor en los tumores que afectaban a márgenes profundos que en los que afectaban a márgenes laterales (29,4% - 5 casos- frente a 16,7% - un caso). Respecto a la recurrencia tumoral, hubo un solo caso (0,6%) en aquellos tumores que no afectaban a márgenes de exéresis, frente a tres casos en los que afectaban a márgenes (17,7%). No hubo casos de recurrencia tumoral en aquellos casos en los que se afectaban márgenes laterales.

Los tumores que afectaban a márgenes profundos de exéresis se localizaron fundamentalmente en región frontotemporal y cuero cabelludo (6 casos, 35,3%), pabellón auricular (3 casos, 17,6%), mejillas, dorso de manos y miembros inferiores (2 casos en cada localización, 11,8%), y pirámide nasal y pies (un caso en cada localización, 5,9%). Los que afectaban a márgenes laterales se localizaron también en región frontotemporal y cuero cabelludo y en pabellón auricular (2 casos en cada localización, 33,3%), y hubo un caso en labio inferior y otro en miembros inferiores (16,7%). (Tabla 18)

En cuanto a la profundidad de los tumores en relación a la afectación de márgenes de exéresis, se comprobó que hasta un 50% de los tumores que afectaban a márgenes profundos (8 casos) alcanzaba subcutis. Hubo un tumor que invadía sólo dermis superficial y otro que invadía dermis media (5,9%). Cinco tumores alcanzaban dermis profunda (29,4%) y un tumor invadía más allá del plano muscular (5,9%). Respecto a los que afectaban a márgenes laterales, un tumor invadía dermis superficial otro tejido celular subcutáneo y otro músculo (16,7%), y tres casos alcanzaron dermis profunda (50%). La media de espesor tumoral de los tumores que afectaban a márgenes profundos fue superior a la de los que no afectaban a márgenes o sólo a márgenes

laterales, respectivamente de $8,08 \pm 6,47$ mm, $3,83 \pm 3,41$ mm y $3,49 \pm 2,69$ mm. Diez de los 10 tumores que afectaban a márgenes profundos (58,8%) tenían un espesor tumoral superior a los 4 mm, seis (35,3%) eran de 2-4 mm y únicamente uno (5,9%) era de menos de 2 mm. Asimismo los carcinomas que alcanzaban márgenes en profundidad eran de mayor tamaño que los que no alcanzaban márgenes o que los que alcanzaban márgenes laterales, con diámetro medio de $29,8 \pm 23,05$ mm, $18,8 \pm 16,32$ mm y $21 \pm 19,56$ mm. Nueve tumores de los que alcanzaban márgenes profundos (60%) eran de más de 20 mm de diámetro, y 6 (40%) tenían menos de 20 mm. (Tabla 19)

Tabla 18. Localización de los tumores que afectaban a márgenes de exéresis

	Localización n(%)	
Afectación de márgenes laterales	Región frontotemporal y	
N=6	cuero cabelludo	2 (33,3%)
	Pabellón auricular	2 (33,3%)
	Labio inferior	1 (16,7%)
	Miembros superiores	1 (16,7%)
Afectación de márgenes profundos	Región frontotemporal y	
N=17	cuero cabelludo	6 (35,3%)
	Pabellón auricular	3 (17,6%)
	Pirámide nasal	1 (5,9%)
	Mejillas	2 (11,8%)
	Dorso de manos	2 (11,8%)
	Miembros inferiores	2 (11,8%)
	Pies	1 (5,9%)

Tabla 19. Diferencias detectadas entre los tumores que afectaban a márgenes

	No afectación de márgenes (n=167)		Afectación de márgenes laterales (n=6)		Afectación de márgenes profundos (n=17)		Signif
Espesor tumoral en mm Media (SD)	3,83 (3,42)		3,49 (2,69)		8,07 (6,47)		p=0,005
Tamaño del tumor en mm Media (SD)	18,8 (16,32)		21,00 (19,56)		29,8 (32,05)		N.S.
	N	%	N	%	N	%	
Profundidad (n=190)							
Hasta dermis media	67	40,1	1	16,7	2	11,8	p=0,018
Más allá de dermis media	100	59,9	5	83,3	15	88,2	
Espesor tumoral (n=190)							
< 2mm	55	32,9	2	33,3	1	5,9	N.S.
2-4 mm	55	32,9	2	33,3	6	35,3	
>4 mm	57	34,1	2	33,3	10	58,8	
Tamaño clínico tumoral (n=184)							
<20 mm	103	63,2	4	66,7	6	40	N.S.
> 20 mm	60	36,8	2	33,3	9	60	
Recurrencia tumoral (n=189)							
No	165	99,4	6	100	14	82,4	P=0,006
Sí	1	0,6	0	0	3	17,6	

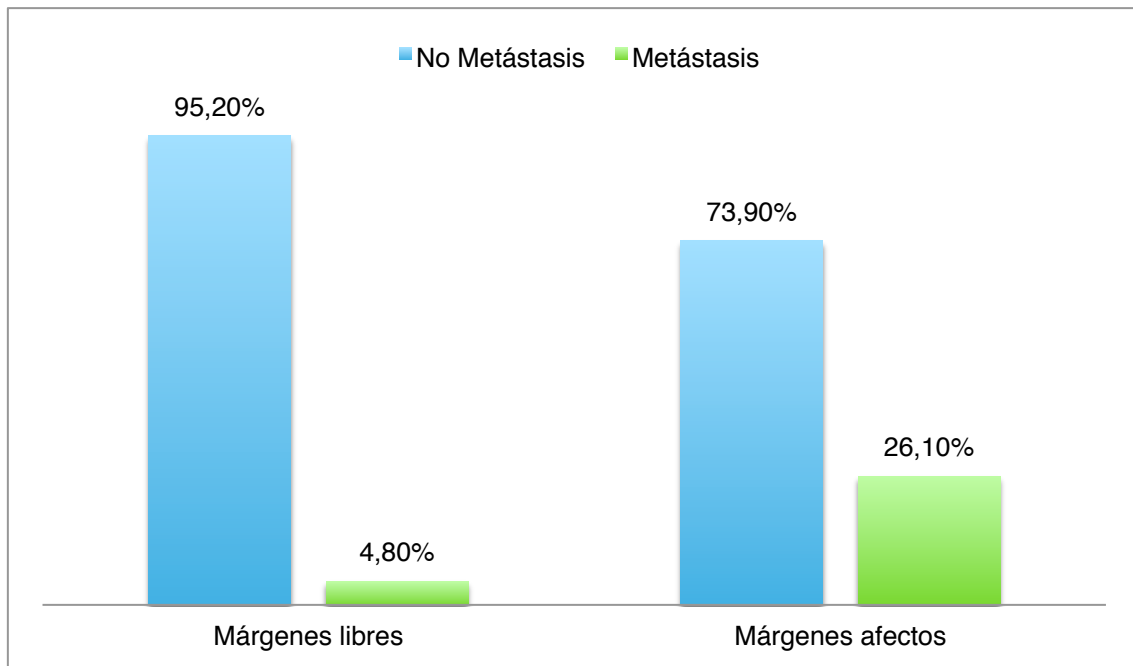


Figura 48. Diferencias de tasa de metástasis según la afectación de márgenes

5.1.9. Diferencias generales entre casos metastásicos y no metastásicos

La edad media de los pacientes que padecieron metástasis fue de $76,36 \pm 12,33$ años, mientras que la de los pacientes con buena evolución fue de $72,16 \pm 12,5$ años.

La mitad de los tumores que provocaron metástasis eran pobremente diferenciados (7 casos) y el 42,9% (6 casos) eran moderadamente diferenciados mientras que sólo un caso (7,1%) era bien diferenciado. Los casos no metastásicos fueron 28,5% (50 casos) bien diferenciados, 58% (102 casos) moderadamente diferenciados y 13,6% (24 casos) pobremente diferenciados. (Figura 49)

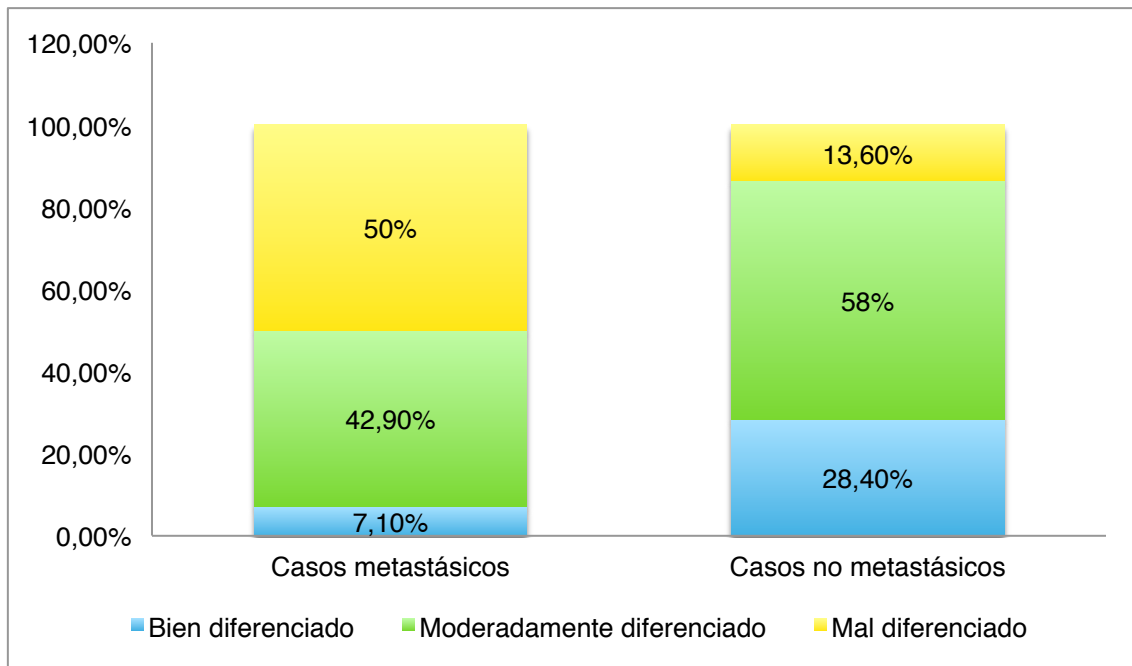


Figura 49. Tasas de diferenciación histopatológica en casos metastásicos y no metastásicos

Los tumores que desarrollaron metástasis fueron aquellos de mayor diámetro, mayor tiempo de evolución y mayor espesor tumoral. Así pues, los casos metastásicos eran tumores con un tamaño medio de $21,08 \pm 10,54$ mm, espesor tumoral medio de $8,57 \pm 5,4$ mm y un tiempo medio de evolución de $34,91 \pm 68,62$ meses, frente a los casos no metastásicos en los que estas cifras fueron de $19,87 \pm 17,63$ mm, $3,86 \pm 3,59$ mm y $15,18 \pm 21,80$ meses respectivamente. El 61,5% de los tumores que dieron metástasis (8 casos) era de un diámetro superior a los 20 mm, mientras que el 36,8% de los tumores que no dieron metástasis (63 casos) tenía estas dimensiones. Por otro lado la gran mayoría de los tumores que provocaron metástasis (78,6%, 11 casos) tenía un espesor tumoral por encima de los 4 mm, mientras que la tasa de tumores no metastásicos con este espesor fue del 33% (58 casos). El 72,7% de los casos metastásicos tenía un tiempo de evolución superior a los 12 meses. La proporción de casos no metastásicos que tuvieron un tiempo de evolución superior a los 12 meses fue del 43,3% (52 casos). (Figuras 50, 51 y 52)

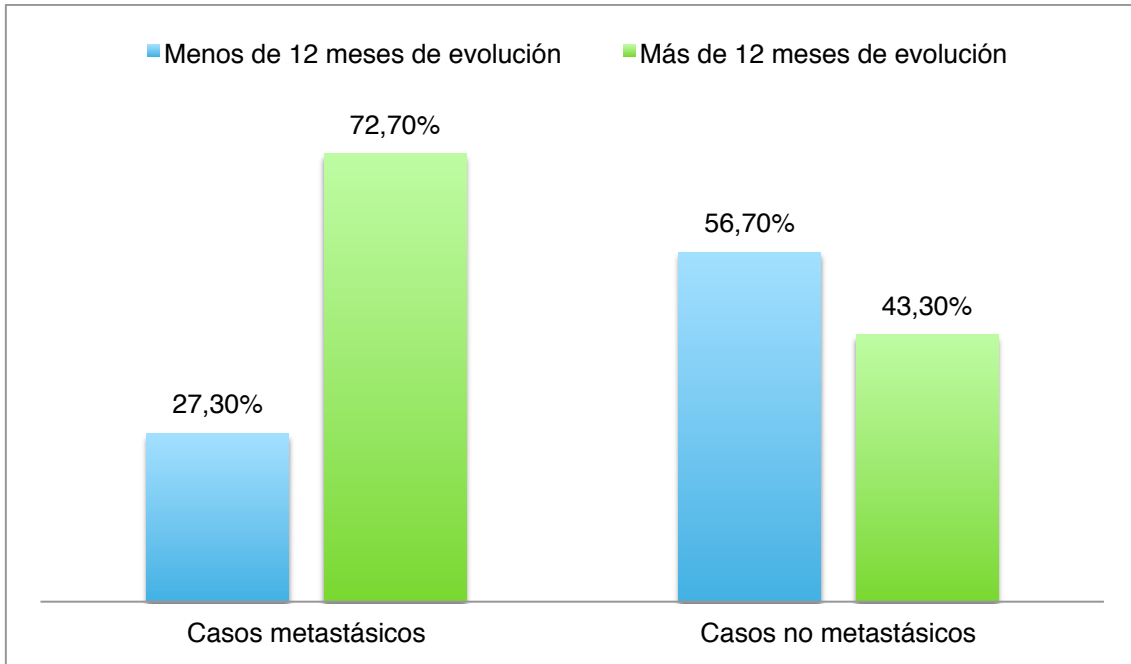


Figura 50. Diferencias de tiempo de evolución antes del diagnóstico de los carcinomas entre casos metastásicos y no metastásicos

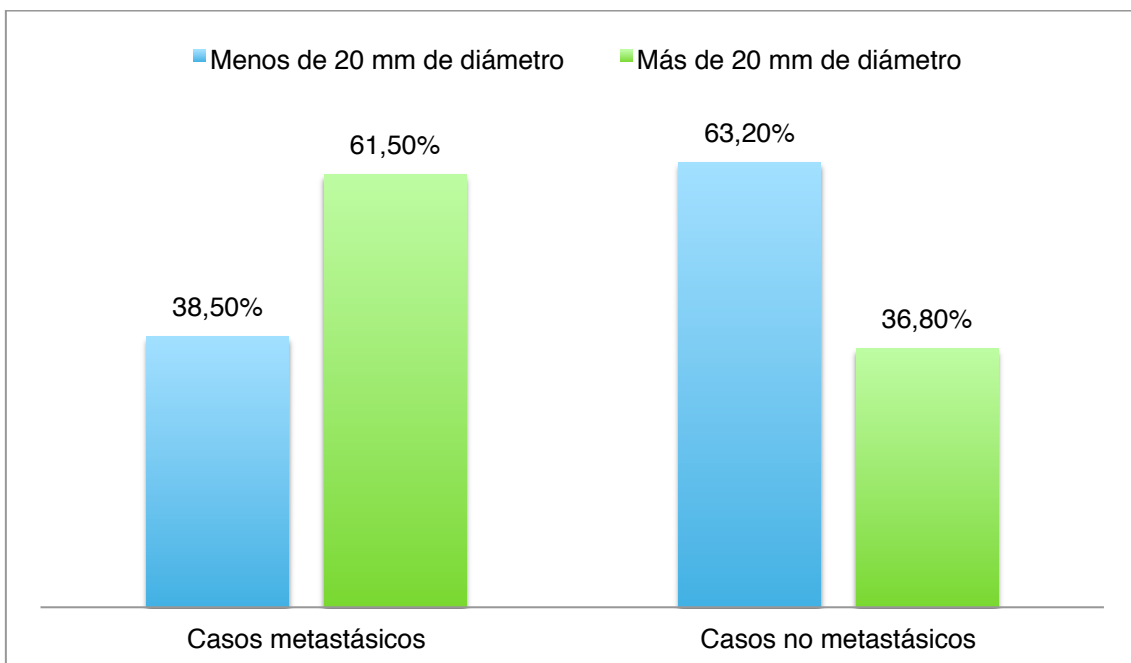


Figura 51. Diferencias de tamaño tumoral entre los casos metastásicos y no metastásicos

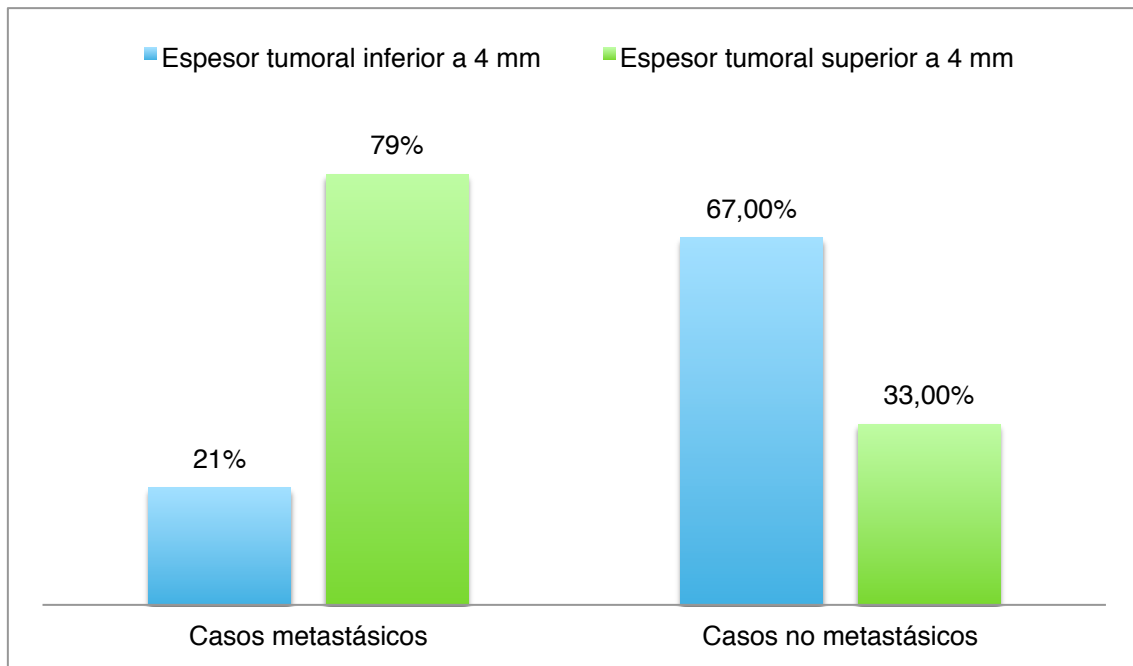


Figura 52. Diferencias del espesor tumoral entre los casos metastásicos y los no metastásicos

Hasta el 86,7% de los pacientes que sufrieron metástasis (12 casos) eran hombres, mientras que el porcentaje de hombres que sufrieron carcinomas espinocelulares y tuvieron buena evolución fue del 66,5% (117 casos).

El 100% de los casos metastásicos procedía de tumores que invadían más allá de dermis media (2 casos -14,3%- invadían dermis profunda, 7 casos -50%- invadían tejido celular subcutáneo y 5 casos -35,7%- alcanzaban músculo y cartílago). El nivel de invasión de los tumores que no produjeron metástasis se distribuyó del siguiente modo: 6,3% (11 casos) in situ, 13,1% (23 casos) invadieron dermis superficial, 30,5% (36 casos) invadieron dermis media, 34,7% (61 casos) alcanzaron dermis profunda, 15,9% (28 casos) alcanzaron tejido celular subcutáneo y el 9,1% (16 casos) llegaron a músculo. (Figura 53)

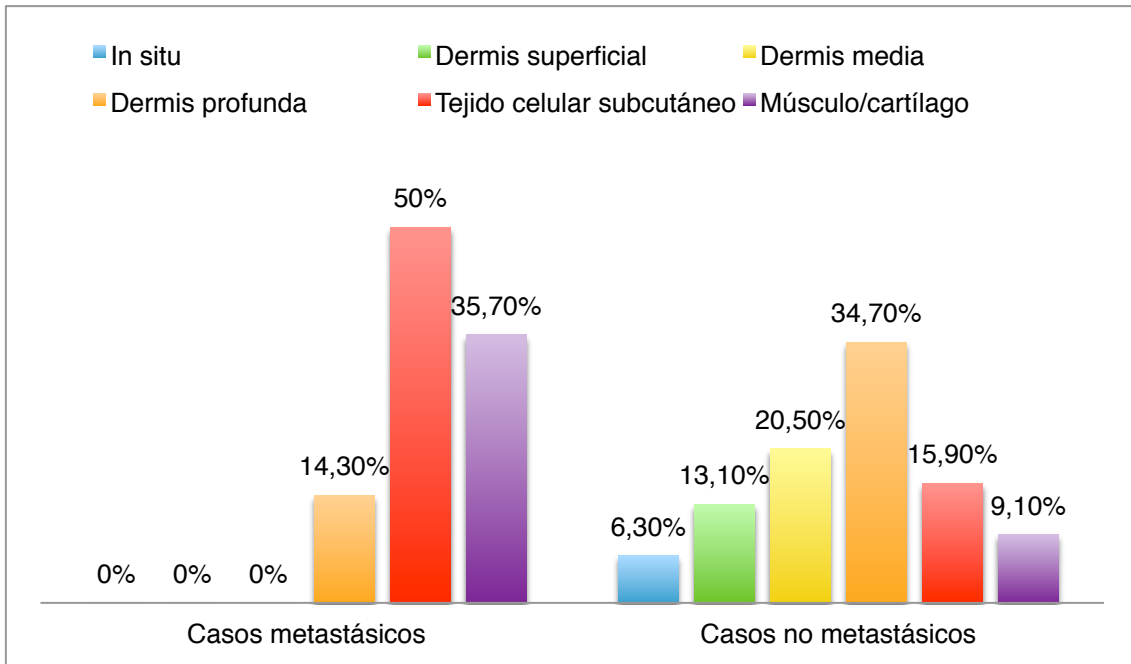


Figura 53. Diferencias del nivel de invasión entre casos metastásicos y no metastásicos

La tasa de invasión perineural fue del 28,6% (4 casos) en los tumores que dieron metástasis y del 5,1% (9 casos) en los que no la dieron. (Figura 54)

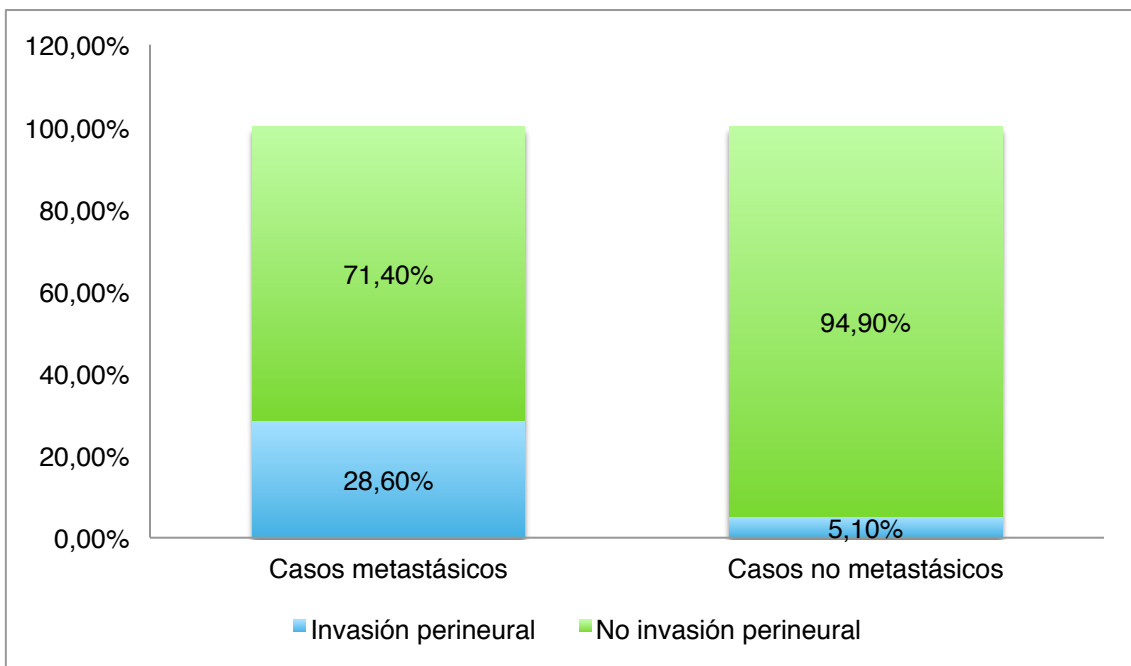


Figura 54. Diferencias de tasas de invasión perineural entre casos metastásicos y no metastásicos

Respecto a la afectación de márgenes de exéresis, un único caso metastásico afectaba al margen lateral (7,1%) y en el 35,7% de los casos que dieron metástasis (5 casos) estaba afectado el margen profundo. Estas tasas fueron, respectivamente, del 2,8% (5 casos) y 6,8% (12 casos) en los tumores que no dieron metástasis. (Figura 55)

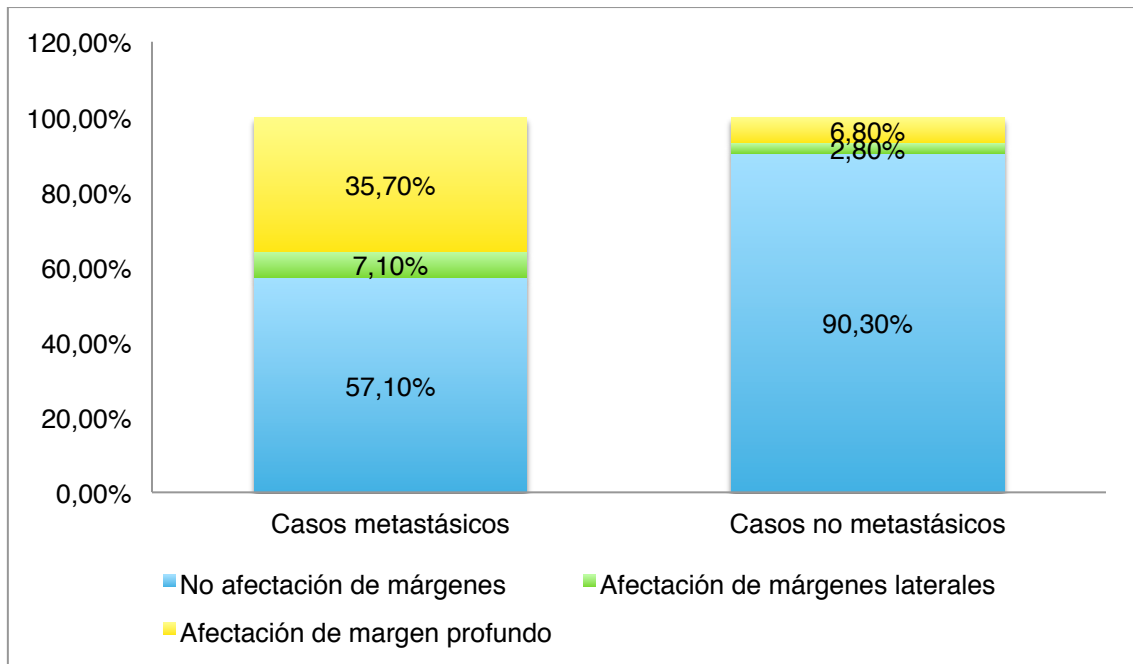


Figura 55. Diferencias de afectación de márgenes entre casos metastásicos y no metastásicos

En ambos casos, los que dieron metástasis y los que no, la región frontotemporal y cuero cabelludo fueron las localizaciones más frecuentes donde asentaba el carcinoma espinocelular. Así pues un 31,8% (56 casos) de los tumores que no dieron metástasis y un 28,6% (4 casos) de los que sí dieron metástasis, se localizaba en estas áreas. En el caso de los tumores metastásicos, el labio inferior fue igualmente una localización importante que supuso también el 28,6% de todos estos tumores. (Figura 56)

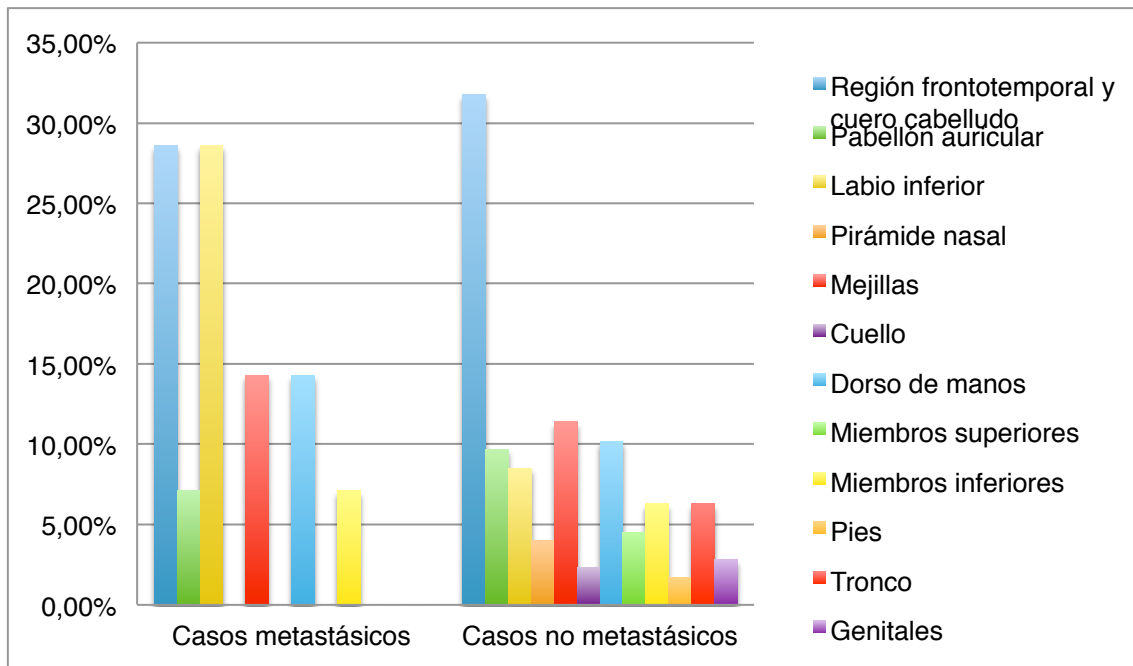


Figura 56. Diferencias de localizaciones entre casos metastásicos y no metastásicos

Tabla 20. Diferencias entre casos metastásicos y no metastásicos

	Casos metastásicos (n=14)		Casos no metastásicos (n=176)		Significación
Edad media en años (SD)	76,36 (12,33)		72,16(12,5)		N.S.
Tamaño medio tumoral en mm (SD)	21,08 (10,54)		19,67 (17,63)		N.S.
Media de espesor tumoral en mm (SD)	8,57 (5,4)		3,86 (3,59)		p< 0,001
Media de tiempo de evolución en meses (SD)	34,91 (68.62)		15,18 (21,80)		N.S.
	N	%	N	%	
Género (n=190)					
Hombre	12	85,7	117	66,5	N.S.
Mujer	2	14,3	59	33,5	
Localización (n=190)					
Área fotoexpuesta	13	92,9	139	79	N.S.
Área no fotoexpuesta	1	7,1	37	21	
Grado de diferenciación (n=190)					
Bien diferenciado	1	7,1	50	28,4	p=0,001
Moderadamente diferenciado	6	42,9	102	58	
Pobrementemente diferenciado	7	50	24	13,6	
Nivel de invasión (n=190)					
In situ	0	0	11	6,3	p<0,001
Dermis superficial	0	0	23	13,1	
Dermis media	0	0	37	20,6	
Dermis profunda	2	14,3	61	34,9	
Tejido celular subcutáneo	7	50	28	16	
Músculo/cartílago	5	35,7	16	9,1	
Invasión perineural (n=190)					
Sí	4	28,6	9	5,1	p=0,009
No	10	71,4	167	94,9	
Invasión vascular (n=190)					
Sí	1	7,1	1	0,6	N.S.
No	13	92,9	175	99,4	
Afectación de márgenes (n=190)					
No	8	57,1	159	90,3	p=0,003
Márgenes laterales	1	7,1	5	2,8	
Márgenes profundos	5	35,7	12	6,8	

5.1.10. Estudio inmunohistoquímico

Se compararon los 14 casos metastásicos con 28 casos no metastásicos con características clínicas e histopatológicas similares con el fin de homogeneizar la muestra.

Sólo hubo un caso que no expresó cadherina E. Los tumores que mostraron expresión moderada de cadherina E fueron los que tuvieron una mayor media de diámetro tumoral: $8,03 \pm 5,84$ mm. La media en los casos con expresión leve fue de $7,50 \pm 3,77$ mm y en los casos con expresión intensa de $5,90 \pm 4,75$ mm. El 77,8% (14 casos) de los tumores con expresión leve de cadherina E superaba los 4 mm de espesor tumoral, el 16,7% (3 casos) tenía un espesor tumoral de 2-4 mm y un solo caso (5,6%) era de un espesor inferior a los 2 mm. Ninguno de los tumores con expresión moderada eran de menos de 2 mm de espesor, con 11 casos de más de 4 mm (78,6%) y 3 casos de 2-4 mm (21,4%). La mitad de los tumores con expresión intensa de cadherina E (4 casos) superaban los 4 mm de espesor tumoral, el 37,5% (3 casos) eran de 2-4 mm y sólo un caso (12,5%) era de menos de 2 mm. Respecto al tamaño del tumor no se detectaron grandes diferencias, siendo en los casos de expresión leve, moderada e intensa de $21,78 \pm 13,04$ m, $22,77 \pm 12,59$ mm y $23,50 \pm 11,12$ mm respectivamente. La proporción de tumores que superaba los 20 mm de diámetro fue, en los casos de expresión leve, moderada e intensa, de 55,6% (10 casos), 61,5% (8 casos) y 50% (4 casos) respectivamente. El 100% de los tumores que mostraron expresión leve (18 casos) invadía más allá de dermis media. Este porcentaje fue del 85,7% (12 casos) en los que expresaron moderadamente cadherina E y del 87,5% (7 casos) en los que la expresaban intensamente. (Tabla 21)

Tabla 21. Características histopatológicas según expresión de cadherina E

	Expresión leve (n=18)		Expresión moderada (n=14)		Expresión intensa (n=8)		Signif
Espesor tumoral en mm Media (SD)	7,50 (3,77)		8,03 (5,84)		5,90 (4,75)		N.S.
Tamaño del tumor en mm Media (SD)	21,78 (13,04)		22,77 (12,59)		23,50 (11,12)		N.S.
	N	%	N	%	N	%	
Profundidad (n=40)							
Hasta dermis media	0	0	2	14,3	1	12,5	N.S.
Más allá de dermis media	18	100	12	85,7	7	87,5	
Espesor tumoral (n=40)							
< 2mm	1	5,6	0	0	1	12,5	N.S.
2-4 mm	3	16,7	3	21,4	3	37,5	
>4 mm	14	77,8	11	78,6	4	50	
Tamaño clínico tumoral (n=39)							
<20 mm	8	44,4	5	38,5	4	50	N.S.
> 20 mm	10	55,6	8	61,5	4	50	

Sólo se evidenció un caso con expresión leve de EGFR. La media de espesor tumoral fue similar en los casos que mostraron expresión moderada e intensa de EGFR, $7,00 \pm 7,34$ mm y $7,28 \pm 4,5$ mm respectivamente. Asimismo, la media del tamaño tumoral fue de $13,25 \pm 4,99$ mm y $23,11 \pm 12,46$ mm respectivamente. Un único caso de los tumores que expresaron levemente EGFR (25%) superaba los 4 mm de espesor tumoral e igualmente un único caso poseía un tamaño clínico de más de 20 mm. El 75,7% de los tumores que expresaron intensamente EGFR (28 casos) tenía un espesor tumoral de más de 4 mm, el 18,9% (7 casos) se encontraba comprendido entre los 2 y 4

mm de espesor y en el 5,4% (2 casos) el espesor era inferior a los 2 mm. El 56,8% de los tumores que expresaban intensamente EGFR (21 casos) superaba los 20 mm de diámetro. Los 4 casos que mostraron expresión moderada invadían más allá de dermis media siendo este porcentaje del 91,9% (34 casos) en los carcinomas que mostraban expresión intensa. (Tabla 22)

Tabla 22. Características histopatológicas según expresión de EGFR

	Expresión moderada (n=4)		Expresión intensa (n=37)		Signif
Espesor tumoral en mm Media (SD)	7,00 (7,34)		7,28 (4,50)		N.S.
Tamaño del tumor en mm Media (SD)	13,25 (4,99)		23,11 (12,46)		N.S.
	N	%	N	%	
Profundidad (n=41)					
Hasta dermis media	0	0	3	8,1	N.S.
Más allá de dermis media	4	100	34	91,9	
Espesor tumoral (n=41)					
< 2mm	0	0	2	5,4	N.S.
2-4 mm	3	75	7	18,9	
>4 mm	1	25	28	75,7	
Tamaño tumoral (n=40)					
<20 mm	3	75	15	40,5	N.S.
> 20 mm	1	25	21	56,8	

Hubo un único caso de expresión de Ki-67 inferior al 25%. La media de espesor tumoral y de tamaño tumoral fue, en los tumores que expresaron Ki-67 en un 25-50%, de $8,77 \pm 4,75$ mm y $22,11 \pm 13,08$ mm respectivamente. En los tumores con expresión del 50-75% fue de $5,74 \pm 3,87$ mm y $21 \pm 9,01$ mm respectivamente y en los que expresaron más del 75% fue de $7,80 \pm 5,17$ mm y $22 \pm 12,97$ mm respectivamente. El 88,9% de los carcinomas que expresaban Ki-67 en un 25-50% (8 casos) superaba los 4 mm de espesor tumoral, y un único caso tenía un espesor de 2-4 mm. El 54,6% de los tumores con expresión del 50-75% (6 casos) tenía un espesor de más de 4 mm, el 36,4% (4 casos) comprendía los 2-4 mm de espesor y un caso (9,1%) era de menos de 2 mm. En cuanto a los tumores con expresión superior al 75%, el 71,4% (14 casos) superaba los 4 mm de espesor, el 23,8% (5 casos) tenía 2-4mm y el 4,8% (un caso) era de menos de 2 mm de espesor. El 100% de los carcinomas que expresaron Ki-67 >75% (21 casos) invadía más allá de dermis media. Este porcentaje fue del 81,8% (9 casos) en los tumores con expresión del 50-75% y 88,9% (8 casos) en los tumores con expresión de 25-50%. (Tabla 23)

Tabla 23. Características histopatológicas según expresión de Ki-67

	Expresión 25-50% (n=9)		Expresión 50-75% (n=11)		Expresión > 75% (n=21)		Signif
Espesor tumoral en mm Media (SD)	8,77 (4,75)		5,74 (3,87)		7,80 (5,17)		N.S.
Tamaño del tumor en mm Media (SD)	22,11 (13,08)		21,00 (9,01)		22,00 (12,97)		N.S.
	N	%	N	%	N	%	
Profundidad (n=41)							
Hasta dermis media	1	11,1	2	18,2	0	0	N.S.
Más allá de dermis media	8	88,9	9	81,8	21	100	
Espesor tumoral (n=41)							
< 2mm	0	0	1	9,1	1	4,8	N.S.
2-4 mm	1	11,1	4	36,4	5	23,8	
>4 mm	8	88,9	6	54,5	15	71,4	
Tamaño clinico tumoral (n=40)							
<20 mm	5	55,6	5	45,5	8	40	N.S.
> 20 mm	4	44,4	6	54,5	12	60	

Los casos metastásicos mostraron expresión leve o moderada de cadherina E (11 casos mostraron leve expresión -78,6%- y 3 casos mostraron moderada expresión - 21,4%). Los tumores que no dieron lugar a metástasis mostraron un mayor porcentaje de expresión intensa (28,6%, 8 casos) aunque predominaron los casos con expresión moderada (11 casos, 40,7%), en un 25,9% de los tumores (7 casos) se halló expresión leve y un caso no mostró expresión de cadherina E (3,7%). (Figura 57)

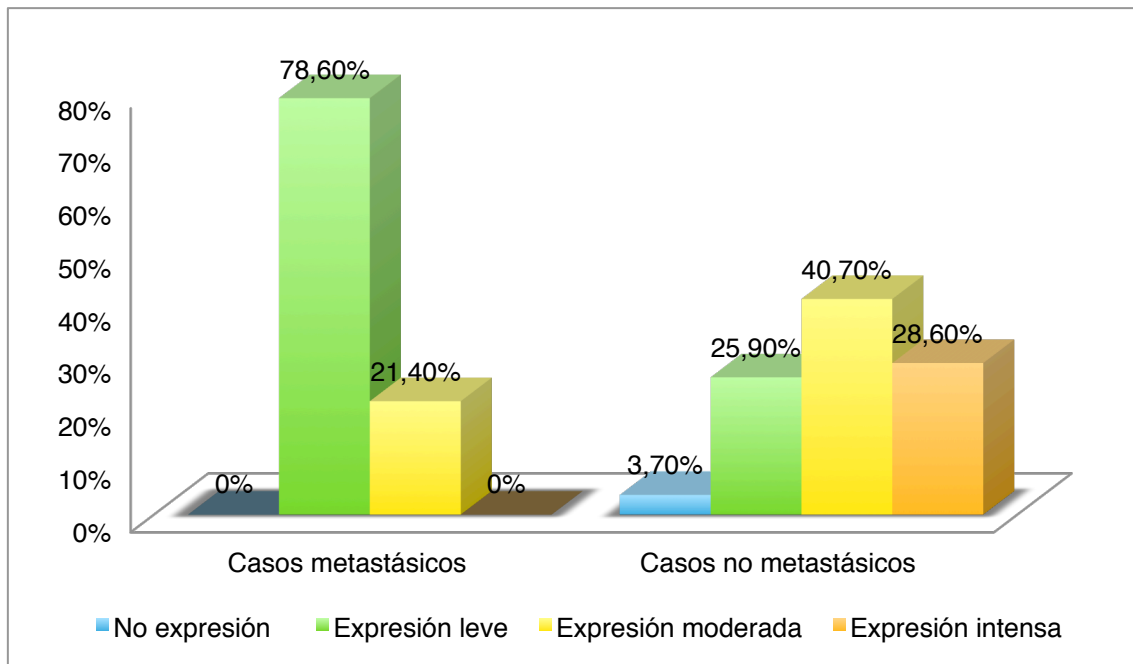


Figura 57. Diferencias de expresión de cadherina E entre casos metastásicos y no metastásicos

El 100% de los casos metastásicos mostró expresión intensa del EGFR, y la mayoría de los casos no metastásicos (82,1%, 23 casos) también mostró expresión intensa, un 14,3% (4 casos) expresión moderada y un 3,6% (un caso) expresión leve. (Figura 58)

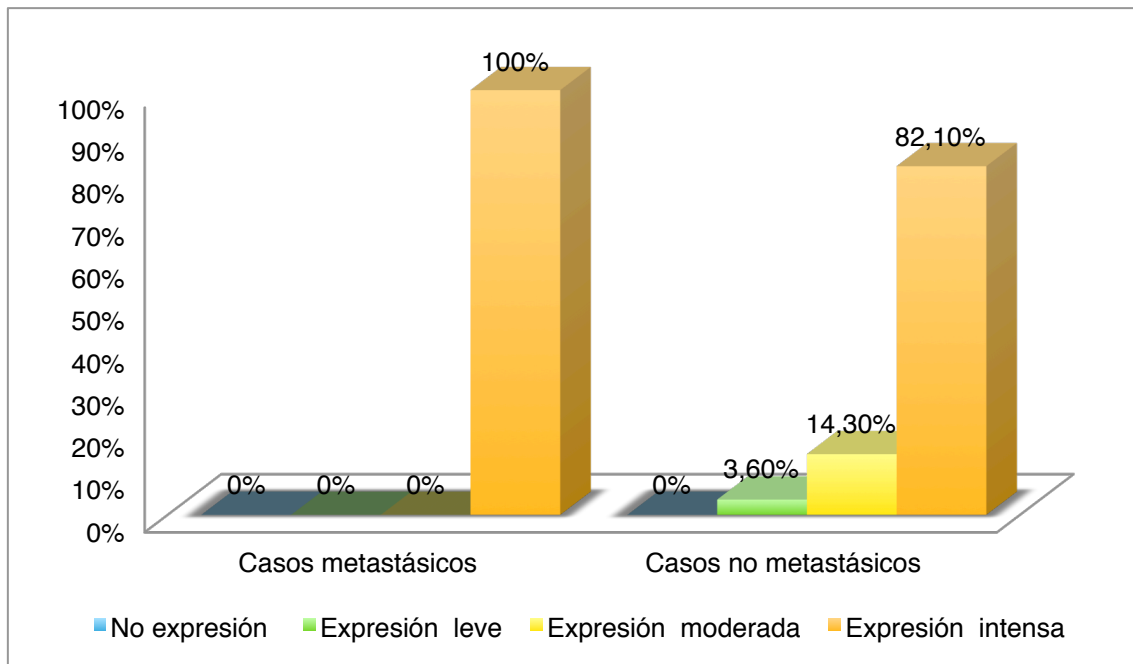


Figura 58. Diferencias de expresión de EGFR entre casos metastásicos y no metastásicos

En cuanto al Ki-67 la expresión en los tumores que metastatizaron fue siempre superior al 50% (4 casos -28,6%- con expresión del 50 al 75% y 10 casos -71,4%- con expresión por encima del 75%). Los tumores que no metastatizaron mostraron en su mayoría expresión superior al 75% (37%, 10 casos), si bien un 26% (7 casos) mostró expresión del 50-75%, un 33,3% (9 casos) expresión del 25-50% y un único caso (3,7%) expresión inferior al 25%. Uno de los casos no metastásicos no expresó adecuadamente ni cadherina E ni Ki-67. (Figura 59)

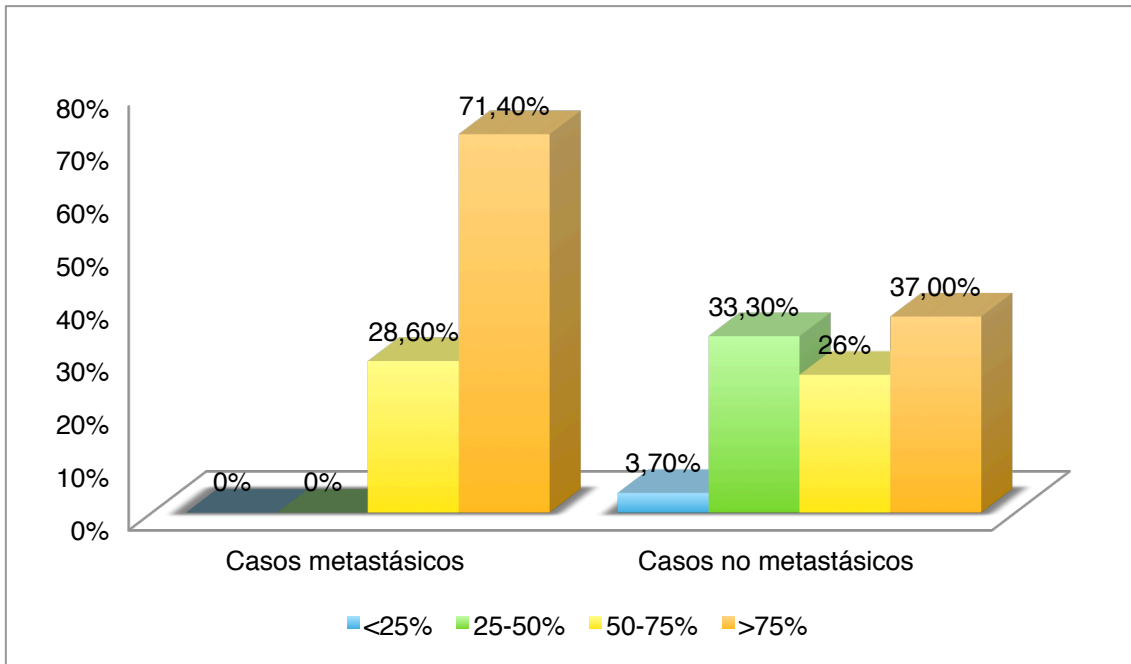


Figura 59. Diferencias de expresión de Ki-67 entre casos metastásicos y no metastásicos

Tabla 24. Hallazgos del estudio inmunohistoquímico

	Casos metastásicos (n=14)		Casos no metastásicos (n=28)		Significación
	N	%	N	%	
Cadherina E (n=41)					
No expresión	0	0	1	3,7	p=0,003
Expresión leve	11	78,6	7	25,9	
Expresión moderada	3	21,4	11	40,7	
Expresión intensa	0	0	8	28,6	
EGFR (n=42)					
No expresión	0	0	0	0	N.S.
Expresión leve	0	0	1	3,6	
Expresión moderada	0	0	4	14,3	
Expresión intensa	14	100	23	82,1	
Ki-67 (n=41)					
<25%	0	0	1	3,7	p=0,03
25-50%	0	0	9	33,3	
50-75%	4	28,6	7	26	
>75%	10	71,4	10	37	

5.2. Estadística inferencial

Al analizar las variables cuantitativas la única que se mostró predictora de metástasis con significación estadística en el estudio bivariante fue el espesor tumoral. Aunque el análisis bivariante no evidenció asociación entre tiempo de evolución y desarrollo de metástasis, en el multivariante se demostró que al aumentar el tiempo de evolución aumentaba el riesgo de metástasis. (Tabla 25)

Tabla 25. Variables cuantitativas predictoras de metástasis

Variable	Análisis bivariante		Análisis multivariante	
	Odds Ratio	Significación	Odds ratio (IC 95%)	Significación
Edad (años)	1,21 1,225	p = 0,228 p = 0,239	---	---
Diámetro tumoral (mm)	875	p = 0,2	---	---
Tiempo de evolución (meses)	438,5	p = 0,06	1,01 (1,00-1,03)	p=0,046
Espesor tumoral (mm)	458	p < 0,001	1,23 (1,08-1,41)	p=0,002

Al realizar el estudio de regresión lineal hubo una clara asociación entre el tamaño tumoral y el espesor tumoral objetivándose que por cada milímetro que aumentaba el tamaño del tumor, el espesor aumentaba en 0,095 mm. No se encontró asociación estadísticamente significativa con el espesor tumoral al analizar la edad de los pacientes y el tiempo de evolución. (Tabla 26)

Tabla 26. Correlación entre variables cuantitativas y espesor tumoral

Variable	Coefficiente de correlación (r)	Coefficiente de determinación (r ²)	Asociación (IC 95%)	Significación estadística
Tamaño tumoral (mm)	0,439	0,193	0,095 (0,066-0,123)	p<0,001
Edad (años)	0,076	0,006	0,024 (-0,21-0,69)	p=0,297
Tiempo de evolución (meses)	0,002	0,000	0,000 (-0,25-0,26)	p=0,981

Al establecer el punto de corte del diámetro tumoral en 20 mm de diámetro no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tumores de menos de 20 mm de diámetro y los de más de 20 mm de diámetro, al igual que tampoco se encontraron diferencias entre los tumores de más de 12 meses de evolución y los de menos de 12 meses.

Sí se evidenciaron diferencias significativas entre los tumores con un espesor tumoral superior a 4 mm y los que tenían un espesor tumoral inferior a los 4 mm. Los tumores localizados en labio demostraron tener mayor riesgo de metástasis que los localizados en otras regiones.

Otras variables cualitativas que mostraron significación estadística fueron: nivel de invasión, afectación de márgenes de exéresis y grado de diferenciación histopatológica. Respecto a la invasión perineural, aunque se evidenció un aumento del riesgo de metástasis no se demostró significación estadística. (Tabla 27)

Tabla 27. Variables cualitativas predictoras de metástasis

Variable	Odds ratio (IC95%)	Significación
Género	0,33 (0,72-1,52)	p=0,23
Exposición ocupacional	1,88 (0,40-8,96)	p=0,45
Inmunosupresión	0,57 (0,71-4,62)	p=1,00
Localización (área fotoexpuesta vs no fotoexpuesta)	3,49 (0,44-27,51)	p=0,31
Localización (labio inferior vs otras)	4,29 (1,2-15,36)	p=0,04
Diámetro tumoral (20 mm)	2,74 (0,86-8,75)	p=0,08
Espesor tumoral (4 mm)	7,46 (2,00-27,78)	p=0,001
Tiempo de evolución (12 meses)	3,49 (0,88-13,79)	p=0,06
Nivel de invasión (dermis media)	1,13 (1,06-1,21)	p=0,003
Afectación de márgenes	7,01 (2,18-22,62)	p=0,003
Invasión perineural	7,42 (1,94-28,33)	p=0,09
Invasión vascular	13,46 (0,80-227,77)	p=0,14
Grado de diferenciación	6,33 (2,04-19,66)	p=0,002
Subtipo histológico	1,93 (0,39-9,49)	p=0,33
Recurrencia tumoral	4,41 (,43-45-43)	p=0,27

Respecto al estudio inmunohistoquímico, se demostró significación estadística en dos de los tres marcadores estudiados, de modo que se comprobó que los tumores que desarrollaban metástasis eran los que expresaban más porcentaje de Ki-67 y menos cadherina E. No se detectaron por el contrario diferencias en la expresión de EGFR entre los casos metastásicos y los no metastásicos. (Tabla 28)

Tabla 28. Variables cualitativas inmunohistoquímicas predictoras de metástasis

	Análisis Bivariante		Análisis Multivariante	
	OR (IC 95%)	Significación	OR (IC 95%)	Significación
Cadherina E	0,58 (0,43-0,77)	p=0,035	0,14 (0,04-0,58)	p=0,006
EGFR	0,62 (0,48-0,80)	p=0,15	---	---
Ki-67	1,82 (1,33-2,51)	p=0,009	6,35 (1,58-25,60)	p=0,009

Respecto a la recurrencia tumoral, a pesar de tener una tasa inferior a lo esperado se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, evidenciándose una mayor probabilidad de recidiva en los tumores que afectaban a los márgenes de exéresis y en aquellos que presentaban invasión perineural. No se encontró asociación entre recidiva tumoral y metástasis. Asimismo tampoco se evidenció asociación con otras variables cuantitativas como edad, tamaño tumoral o espesor tumoral. (Tabla 29)

Tabla 29. Variables cualitativas predictoras de recurrencia tumoral

	Análisis Bivariante		Análisis Multivariante	
	OR (IC 95%)	Significación	OR (IC 95%)	Significación
Afectación de márgenes	24,75 (2,46-249,4)	p=0,006	21,43 (1,93-238,23)	p=0,013
Invasión perineural	17,5 (2,23-137,44)	p=0,021	14,09 (1,40-142,43)	p=0,025

5.2.1. Análisis de la supervivencia

La media de tiempo en que los pacientes desarrollaron metástasis desde el momento del diagnóstico hasta el desarrollo de metástasis (intervalo libre de enfermedad) fue de 14 meses. (Figura 60)

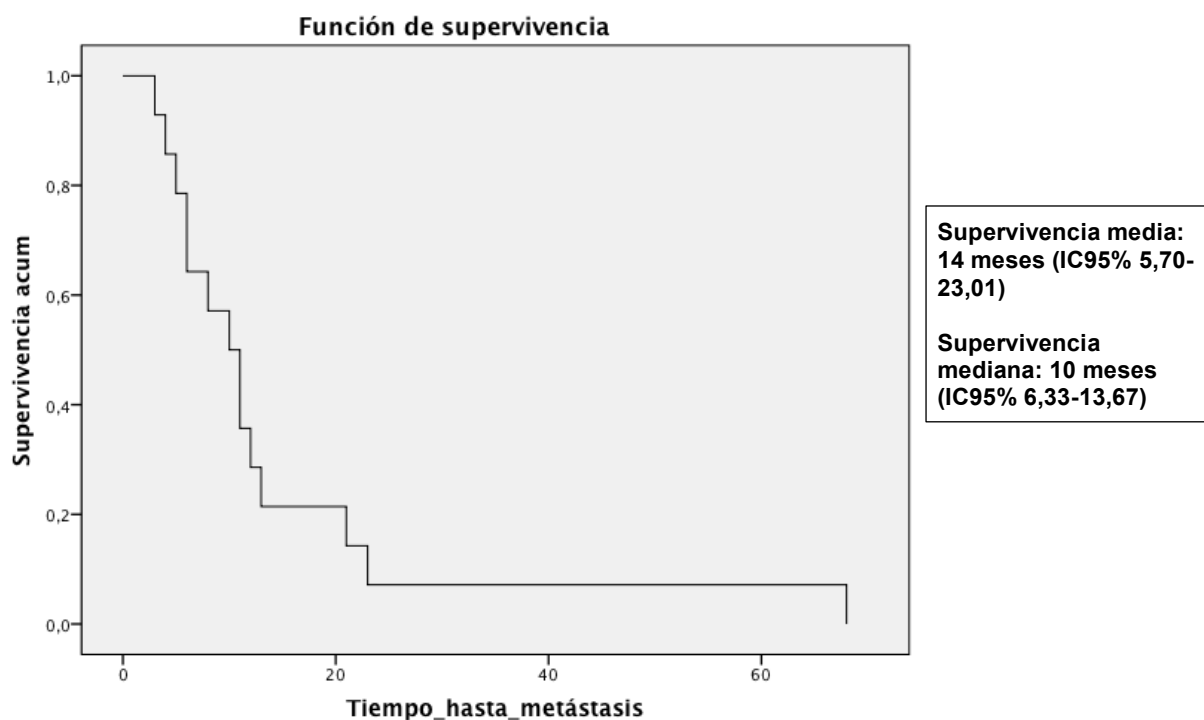


Figura 60. Curva de Kaplan-Meier que muestra el tiempo desde el diagnóstico del carcinoma hasta el desarrollo de metástasis

Los factores que se asociaron a una menor supervivencia libre de enfermedad fueron el tiempo de evolución antes del diagnóstico, y la presencia de invasión vascular.

(Tabla 30)

Tabla 30. Factores asociados a la supervivencia libre de enfermedad

Variable	Odds ratio	Significación
Edad	1,01	p=0,61
Género	0,03	p=0,95
Fototipo	2,05	p=0,15
Exposición ocupacional	0,11	p=0,74
Antecedentes de precáncer	0,87	p=0,35
Inmunosupresión	0,86	p=0,35
Tiempo de evolución	7,28	p=0,007
Localización	4,20	p=0,52
Subtipo histológico	1,09	p=0,30
Grado de diferenciación	3,92	p=0,14
Tamaño tumoral	1,51	p=0,22
Nivel de invasión	0,09	p=0,96
Espesor tumoral	0,06	p=0,81
Invasión perineural	0,39	p=0,84
Invasión vascular	5,28	p=0,02
Afectación de márgenes	2,10	p=0,15

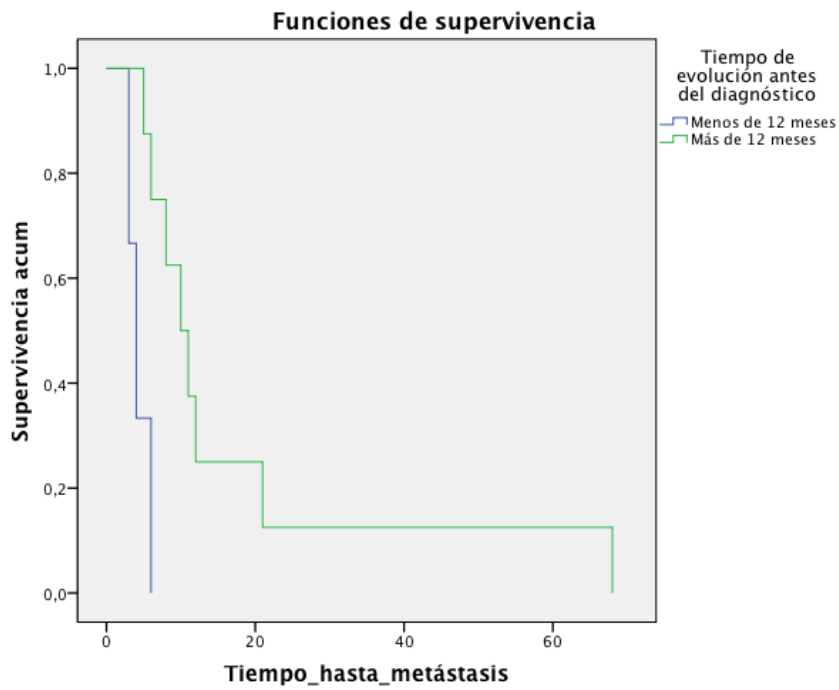


Figura 61. Curva de supervivencia que compara los tumores de menos de 12 meses de evolución frente a los de más de 12 meses de evolución

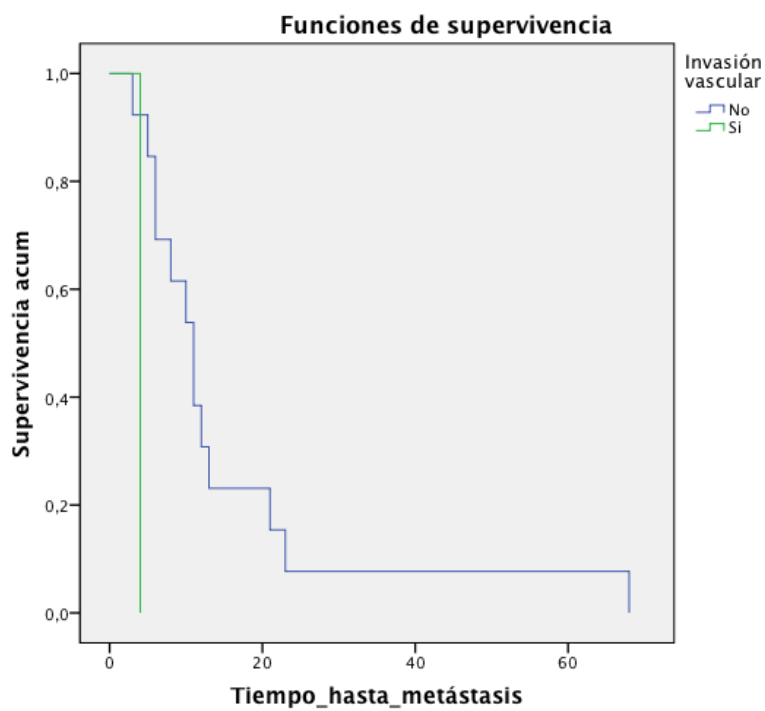


Figura 62. Curva de supervivencia que compara el intervalo libre de enfermedad entre el caso con invasión vascular y los casos sin invasión vascular

6. DISCUSIÓN

En total se incluyeron en el estudio 190 tumores correspondientes a 170 pacientes. Podemos comparar nuestro estudio con lo publicado hasta la fecha acerca del pronóstico del carcinoma espinocelular en la Tabla 31.

Tabla 31. Resumen de estudios publicados sobre carcinoma espinocelular y pronóstico

Autores y año	Tasa de metástasis	Tipo de estudio	Tamaño muestral
Katz et al, 1957 ⁵²	2,6%	Prospectivo	413 pacientes 577 carcinomas
Lund et al, 1965 ⁵³	0,1%	Retrospectivo	3700 carcinomas
Epstein et al, 1968 ⁵⁴	2%	Retrospectivo	6900 carcinomas
Dinehart et al, 1989 ¹²⁴	7,4%	Prospectivo	365 carcinomas
Chuang et al, 1990 ¹²⁵	3,6%	Prospectivo	169 carcinomas
Rowe et al, 1992 ⁵⁵	2,3%	Metaanálisis	10.599 carcinomas
Tavin et al, 1996 ¹²⁶	9,9%	Retrospectivo	387 carcinomas
Cherpelis et al, 2002 ⁹⁰	12,5%	Retrospectivo	200 pacientes
Clayman et al, 2005 ⁵⁷	12,86%	Prospectivo	210 pacientes 277 carcinomas
Mullen et al, 2006 ¹²⁷	4%	Retrospectivo	136 pacientes
Jensen et al, 2008 ⁶⁷	20%- Casos 0%- Controles	Retrospectivo	30 pacientes 30 controles
Brantsch et al, 2008 ⁶⁶	4%	Prospectivo	653 pacientes

En nuestro estudio la tasa de metástasis fue de un 8,4%, lo que entra dentro del rango de porcentajes descrito en la literatura. Asimismo la tasa de recurrencia fue del 2,4%, mucho menor que el 15% a los cinco años que establece la bibliografía,⁵⁸ y se evidenció que uno de cada 5 pacientes desarrolló nuevos carcinomas espinocelulares durante el seguimiento.

La media del intervalo libre de enfermedad de los tumores que desarrollaron metástasis fue de 14 meses, y la mediana fue de 10 meses, lo que indica que el tiempo crítico para el desarrollo de metástasis en los pacientes es el primer año tras el diagnóstico. La literatura refleja que las metástasis aparecen entre el primer y segundo año, sin embargo hay diferencias según las series y se han descrito hasta 5 años después.^{70, 128, 129}

La recurrencia tumoral se ha vinculado clásicamente a una mayor probabilidad de metástasis y se ha asociado a unos márgenes de exéresis inadecuados. Un tumor con márgenes afectados tiene un riesgo de recidivar de un 50%.⁷⁵ Algunos estudios reflejan que hasta un 57% de los carcinomas metastásicos corresponden a aquellos con afectación de márgenes.¹³⁰ En nuestra serie un 42,8% de los casos metastásicos procedía de tumores que afectaban márgenes. Todos los casos de afectación de márgenes fueron sometidos a radioterapia, a pesar de lo cual un 13% sufrió recidiva, y un 25% de los tumores que recidivaron sufrió metástasis. En total un 26,10% de los tumores que afectaban a márgenes provocó metástasis, frente al 4,8% de los tumores con márgenes libres. La afectación de márgenes quirúrgicos es por tanto un factor muy importante de cara al pronóstico, con mayor probabilidad de recidiva y metástasis. Así se refleja en el estudio inferencial en el que obtuvimos diferencias estadísticamente significativas. A pesar de demostrar un aumento de la probabilidad de recidiva y de metástasis en los tumores que afectaban a márgenes de exéresis, no hubo asociación estadísticamente

significativa entre la recurrencia tumoral y el desarrollo de metástasis. Los tumores que afectaban a márgenes se localizaban en su mayoría en región frontotemporal y cuero cabelludo y en pabellón auricular. Cabe destacar que eran tumores de mayor tamaño, mayor espesor tumoral y que invadían en mayor porcentaje niveles profundos, lo que podría estar relacionado con la mayor tasa de recurrencia.

Respecto al tamaño tumoral, la media fue de 19,77 mm, siendo el 38,6% de los tumores de más de 20 mm. Este tamaño se ha descrito como el punto de inflexión a partir de el cual el carcinoma se considera de alto riesgo.⁵⁹ Veness y colaboradores, sin embargo, en su estudio prospectivo no demuestran asociación entre el tamaño tumoral y el riesgo de metástasis. En nuestro estudio el 61,5% de los tumores que metastatizaron eran de más de 20 mm de diámetro. Por otro lado, sólo el 11,3% de los tumores de estas dimensiones dieron metástasis, sin llegar a evidenciarse significación estadística. Sí que se evidenció significación en cuanto a la relación del tamaño y el espesor tumoral, de modo que a medida que aumentaba el tamaño de los carcinomas aumentaba el espesor en milímetros.

En cuanto a la localización del tumor, labio inferior y pabellón auricular han sido descritos como localizaciones de alto riesgo.^{65, 66} En nuestra muestra los carcinomas de labio inferior tuvieron una tasa de metástasis de hasta el 21,1%. Hasta un 28,6% de los casos metastásicos procedían de tumor de labio. Estas diferencias se corroboraron en el análisis inferencial, demostrándose significación estadística. Por el contrario, el pabellón auricular no demostró ser de mayor riesgo metastásico (sólo hubo un único caso que dio metástasis de entre los 18 que se diagnosticaron en esta localización). Asimismo tampoco detectamos mayor riesgo metastásico en los carcinomas del área genital ni de palmas o plantas (de hecho ninguno de los casos metastásicos procedía de estas regiones).

De los 170 pacientes incluidos en este estudio, 14 eran inmunodeprimidos, muy por encima de la incidencia de otros factores predisponentes. Se sabe que los pacientes inmunodeprimidos tienen más riesgo de desarrollar un carcinoma espinocelular, y así se refleja en nuestra serie. Sin embargo, no detectamos un aumento del riesgo de metástasis. Otros estudios centrados en este tipo de pacientes sí demuestran diferencias relevantes, como el estudio multicéntrico de Martínez y colaboradores en el que se evidencia que además el pronóstico es peor entre casos metastásicos en sujetos trasplantados frente a inmunocompetentes.⁷⁶ El hecho de que en nuestro hospital no se realicen trasplantes puede influir en que el número de inmunodeprimidos de nuestra serie sea bajo, de modo que los resultados acerca del pronóstico en este subgrupo no son significativos.

El factor que demostró mayor asociación con el pronóstico fue el espesor tumoral. Destaca que los tumores de nuestro estudio eran en general gruesos, con una media de 4,20 mm. Un 36,3% de los tumores superaba los 4 mm. La tasa de metástasis se incrementaba a medida que aumentaba el espesor tumoral, de modo que los tumores de menos de 2 mm tenían una tasa de metástasis del 1,7%, los de 2-4 mm aumentaban al 3,2%, y los de más de 4 mm alcanzaban el 15,9%. Asimismo hubo claras diferencias entre las medias de espesor tumoral de los casos metastásicos frente a los no metastásicos (8,47 vs 3,86). Por último cabe destacar que el 79% de los casos metastásicos procedía de tumores de más de 4 mm. Así pues, los tumores de más de 4 mm de espesor demostraron tener un riesgo de metástasis más de 7 veces superior que los de menos de 4 mm. Aunque ni en el estudio de Brantsch ni en el de Krauss ningún tumor de los de menos de 2 mm de espesor dio metástasis, en nuestra serie hubo una tasa de metástasis del 1,7% en tumores con este espesor (un único caso). El espesor tumoral puede ser un indicador del tiempo de evolución del tumor, de manera que se

considera que los tumores más gruesos son los que más tiempo de evolución tienen y este sería el motivo de la mayor tasa de metástasis. En nuestro estudio, la regresión lineal no evidenció asociación estadística entre tiempo de evolución y espesor tumoral, si bien hubo 59 casos perdidos en los que no se pudo conocer el tiempo de evolución exacto, y la desviación típica fue muy elevada, lo que hace que esta variable no dé fiabilidad en este aspecto. Independientemente el espesor tumoral puede estar asociado a otras características que hagan que el tumor sea de peor pronóstico más allá del tiempo de evolución.

En relación al tiempo de evolución, tal y como se ha mencionado anteriormente hubo casos perdidos al no quedar reflejado en la historia clínica de algunos pacientes, y hubo mucha dispersión alrededor de la media aritmética ($16,83 \pm 28,77$ meses). Sin embargo se comprobó que los tumores que daban metástasis eran los que tenían mayor tiempo de evolución. De este modo el tiempo de evolución medio en los tumores metastásicos fue de más del doble que en los no metastásicos (34,91 meses frente a 15,18 meses) y la tasa de tumores que llevaban más de 12 meses de evolución antes del diagnóstico fue del 72,7% en los casos que dieron metástasis, frente al 43,3% en los que no. Estas diferencias se confirmaron en el análisis inferencial de modo que con la regresión logística se demostró que a mayor tiempo de evolución mayor riesgo de metástasis. Se vio asimismo una clara diferencia en cuanto al intervalo libre de enfermedad y se objetivó que los casos con un tiempo de evolución previo al diagnóstico inferior a los 12 meses desarrollaban metástasis mucho antes que aquellos con un tiempo superior a los 12 meses. Este dato puede tener relación con las características cinéticas del tumor. Así pues, un tumor que crece rápidamente probablemente desarrolle metástasis mucho antes que los de lento crecimiento. Por lo tanto habría que diferenciar el tiempo de evolución del tumor en dos subgrupos: tiempo

que tarda el paciente en consultar desde que nota la aparición del tumor (independientemente de la velocidad de crecimiento del tumor) y tiempo que tarda el tumor en crecer realmente. En el primer grupo, una mayor demora en tratar el tumor hace que haya más probabilidad de metástasis. En el segundo grupo la historia natural del tumor indica una mayor velocidad de crecimiento y nos orienta a un comportamiento más agresivo y a una mayor probabilidad de metástasis tempranas. Sin embargo, al ser nuestro estudio de carácter retrospectivo no podemos tener constancia real de la velocidad de crecimiento tumoral, siendo este dato más fiable en estudios de naturaleza prospectiva.

El nivel de invasión también fue importante como factor pronóstico en nuestro estudio, demostrándose que los tumores que invadían más allá de dermis media tenían mayor riesgo de metástasis. Un tercio de los casos estudiados alcanzaba dermis profunda y los tumores que invadían dermis profunda, subcutis y músculo o cartílago comprendían el 62,8% del total. Las diferencias en cuanto al nivel de invasión se ven claramente en los casos de metástasis, de modo que el 3,2% de los tumores que alcanzaron dermis profunda sufrió metástasis. Esta tasa fue del 20% en los tumores que alcanzaron tejido celular subcutáneo y del 23,8% en los que invadieron músculo o cartílago. Así pues, ningún tumor microinvasor o que afectase sólo dermis superficial o dermis media dio metástasis. En este sentido cabe destacar que casi la mitad de los tumores del labio alcanzaban el músculo. El hecho de que en esta localización haya una dermis más delgada que en otras áreas como el tronco hace que se alcance antes tejido muscular y vasos sanguíneos y este podría ser el principal motivo de la mayor tasa de metástasis en los carcinomas de labio inferior.⁶⁸

El grado de diferenciación histopatológica es un factor pronóstico clásico que ha sido ampliamente debatido en diferentes estudios y con disparidad en los resultados.^{66,}

^{67, 89} En nuestra serie destaca que los tumores con pobre diferenciación histopatológica fueron los que presentaron una mayor tasa de metástasis. Asimismo estos tumores asociaban en su mayoría otros datos de mal pronóstico como invasión más allá de dermis media o espesor tumoral superior a los 4 mm. Igualmente tuvieron una mayor porcentaje de invasión perineural que los bien o moderadamente diferenciados y sólo este tipo de tumores presentó invasión vascular. Al analizar las diferencias entre casos metastásicos y no metastásicos destaca que la mitad de los tumores que dieron metástasis eran mal diferenciados. En resumen, nuestro estudio sí demuestra que los tumores pobremente diferenciados tienen mayor riesgo de metástasis que los moderadamente o bien diferenciados. Tal y como sucede en otros tipos de tumores, los peor diferenciados son tumores de peor pronóstico. Se han barajado diferentes hipótesis, si bien estudios recientes apuntan a que estos tumores dejan de expresar cadherina E en la superficie de los queratinocitos, por lo que pierden cohesión celular y por tanto aumenta la invasividad del tumor.¹¹⁶

El análisis por subtipos histopatológicos no fue rentable en nuestro estudio, al ser la gran mayoría del subtipo clásico. No hubo ningún subtipo desmoplásico, detectándose otros subtipos no clásicos (acantolítico, de células claras y fusocelular). De estos subtipos no clásicos sólo los acantolíticos tuvieron algunas metástasis. Destaca que los del subtipo de células claras tenían eran en su mayoría gruesos, si bien el escaso número no nos permite saber si realmente esto puede ser importante.

Detectamos 13 casos de tumores que presentaban invasión perineural. Estos tumores tuvieron una tasa de recidiva superior a lo esperado, así como una tasa de metástasis del 30,8%. Asimismo hasta un 28,6% de los casos metastásicos procedía de tumores que presentaban invasión perineural. No tenemos constancia de si alguno de los casos produjo manifestaciones clínicas al no quedar reflejado en las historias de los

pacientes, por lo que no podemos diferenciar si hubo diferencias entre los casos con invasión perineural clínicamente manifiesta y los casos con invasión perineural incidental, tal y como defienden García-Sierra y colaboradores.⁹¹ La presencia de invasión perineural es un factor asociado a mal pronóstico y todos los estudios hasta la fecha ponen de manifiesto esta asociación.^{90,92} A pesar de detectar un mayor riesgo de metástasis en los casos en los que se evidenció invasión perineural, no se demostró asociación estadísticamente significativa. Sí que se demostró por otro lado un aumento de la probabilidad de recurrencia tumoral.

Respecto a la invasión vascular hasta la fecha sólo el estudio de Moore ha demostrado que realmente haya mayor riesgo de metástasis.⁹⁶ Los tumores que muestran invasión vascular diseminan por vía hematógena y así alcanzan órganos como pulmón, hígado, sistema nervioso central o hueso.⁷⁰ En nuestra serie destaca que todos los casos en los que se demostró invasión vascular (2 casos) eran tumores localizados en labio inferior. Asimismo, todos estos tumores eran mal diferenciados. Uno de estos tumores provocó metástasis, pero el análisis inferencial no demostró asociación estadísticamente significativa. Lo más sorprendente fue comprobar que la invasión vascular sí se relacionó con un menor intervalo libre de enfermedad. De este modo aunque no se comprueba el mayor riesgo de metástasis en los tumores que presentan invasión vascular, sí que los tumores que dan lugar a metástasis lo harán antes cuando se demuestra dicha invasión en el estudio histopatológico. Todo podría estar relacionado sin embargo con el hecho de que los casos se localizaran en el labio inferior y habría que tener en cuenta el escaso número de casos de la muestra. La semimucosa de labio inferior es delgada y los tumores alcanzan rápidamente el músculo y los vasos, de ahí la alta tasa de invasión vascular. Habría que comparar con tumores con invasión vascular localizados en otras regiones y aumentar el tamaño muestral para determinar si

realmente la invasión vascular es un factor asociado a un menor intervalo libre de enfermedad.

Los tumores metastásicos expresaron menos cadherina E que los tumores no metastásicos. Este dato demuestra la importancia de la cohesividad celular en los carcinomas espinocelulares de modo que las células neoplásicas que no se encuentran cohesionadas invaden más fácilmente y alcanzan antes los ganglios linfáticos. Los tumores que expresaban menos cadherina E fueron los que invadían planos más profundos, si bien no se demostró asociación estadísticamente significativa. Como se ha mencionado anteriormente, el hecho de que los tumores con pobre diferenciación histopatológica tengan mayor probabilidad de metástasis podría tener relación con este marcador. En nuestro estudio sin embargo no hubo relación entre el grado de diferenciación histopatológica y la expresión de cadherina E.

Respecto al antígeno Ki-67, también se demostró que los tumores que provocaron metástasis lo expresaban más. Así pues los tumores que expresan en mayor porcentaje el Ki-67 son tumores con un mayor índice proliferativo de modo que crecen e invaden más. Los tumores con expresión de Ki-67 por encima del 75% fueron los que invadían más en profundidad, aunque tampoco se pudo demostrar asociación estadísticamente significativa. No hubo relación entre la expresión de Ki-67 y otros factores como espesor tumoral, tamaño clínico o nivel de invasión.

Al contrario que estos dos marcadores inmunohistoquímicos, la expresión de EGFR no se mostró predictora de metástasis, y aunque los tumores que mostraban expresión intensa de EGFR eran los de mayor tamaño clínico y mayor espesor tumoral, no se pudo demostrar dicha asociación en el análisis inferencial. El estudio de Chang y colaboradores sí concluye que este marcador es importante de cara al pronóstico del carcinoma espinocelular, si bien su estudio tiene como principal limitación que sólo

estudian carcinomas de cabeza y cuello.¹⁰⁸ La expresión de EGFR en la superficie de los queratinocitos podría tener más valor en cuanto a diferencias moleculares entre queratinocitos normales y células neoplásicas que de cara al potencial metastásico de los carcinomas, ya que tanto los casos metastásicos como los no metastásicos demostraron altos porcentajes de expresión intensa de este marcador. Probablemente sea más importante de cara a una actitud terapéutica en los casos metastásicos con inhibidores de esta molécula.^{109,110}

7. CONCLUSIONES

1. La afectación de los márgenes de exéresis del tumor es un factor muy importante de cara al pronóstico, de modo que la positividad de márgenes aumenta la probabilidad de recurrencia tumoral y metástasis. Dicha afectación de márgenes puede estar en relación a que los tumores sean de mayor espesor e infiltren más en profundidad.
2. El labio inferior es una localización de muy alto riesgo de metástasis. Los tumores localizados aquí invaden rápidamente en profundidad y alcanzan precozmente los vasos sanguíneos dando lugar a metástasis tempranas.
3. La invasión vascular no parece aumentar el riesgo de metástasis pero en aquellos casos en los que se desarrollan metástasis, el intervalo libre de enfermedad es menor.
4. Los tumores que presentan invasión perineural tienen mayor probabilidad de recurrencia tras la exéresis.
5. A mayor espesor tumoral mayor probabilidad de metástasis. El espesor tumoral es uno de los principales factores pronósticos y con los resultados obtenidos creemos esencial su valoración rutinaria de cara a predecir la probabilidad de metástasis del tumor.
6. El tiempo de evolución del tumor es otro de los principales factores pronósticos a tener en cuenta. A mayor tiempo de evolución del carcinoma mayor probabilidad de metástasis. Cuanto más tiempo permanece el tumor en el sitio donde asienta, más tiempo tiene para proliferar y crecer y por tanto mayor probabilidad de alcanzar los ganglios linfáticos. Por otro lado los tumores que provocan metástasis y tienen un tiempo de evolución menor tienen más

probabilidad de un menor intervalo libre de enfermedad que aquellos con mayor tiempo de evolución.

7. Los carcinomas mal diferenciados son tumores con más probabilidad de metástasis, siendo igualmente importante su valoración rutinaria.
8. Los carcinomas que muestran expresión leve de cadherina E y un Ki-67 por encima del 50% tienen más probabilidad de desarrollar metástasis. La realización de estas técnicas de inmunohistoquímica puede resultar igualmente útil de cara a valorar el pronóstico de los carcinomas espinocelulares.
9. La expresión de EGFR no tiene valor pronóstico en los carcinomas espinocelulares y su importancia podría ir dirigida más a una actitud terapéutica en los carcinomas con mala evolución.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Eng J Med* 2001;344: 975-83.
2. Laín Entralgo P. *Historia universal de la medicina*. Masson. ISBN 978-84-458-0670-8.
3. The dangers of ultraviolet rays [editorial]. *JAMA* 1928;90:120-2.
4. Miller JH. Mutagenic specificity of ultraviolet light. *J Mol Biol* 1985;182:45-68.
5. Buschke A, Löwenstein L. Über carcinomahnliche Condylomata acuminata de Penis. *Klin Wochenschr.* 1925;36:1726-1728.
6. Ackerman LV. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 1948; 23: 670.
7. Aird I, Johnson HD, Lennox B, et al. Epithelioma cuniculatum: a variety of squamous carcinoma peculiar to the foot. *Br J Surg.* 1954;42:245-50
8. Martin HE, Stewart FW. Spindle cell epidermoid carcinoma. *Am J Cancer.* 1935;24:273-297.
9. Lever WF. Adenoacanthoma of the sweat glands: carcinoma of sweat glands with glandular and epidermal elements: report of four cases. *Arch Dermatol Syphiliol* 1947;56:157-71.
10. Kuo T. Clear cell carcinoma of the skin: a variant of the squamous cell carcinoma that stimulates sebaceous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1980;4:573-583.
11. Cramer SF, Heggeness LM. Signetring squamous cell carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1989;91:488-491.

12. Haneke E. Histologische barianten des plattenepithelkarzinoms der haut und ihre dignitat. In: Breuninger H, Rassner G, eds. Operationsplanung und Erfolgskontrolle. Berlin, Germany: Springer Verlag; 1989:79-85.
13. Landman G, Taylor RM, Friedman KJ. Cutaneous papillary squamous cell carcinoma: a report of two cases. *J Cutan Pathol.* 1990;17:105-110.
14. Jurado I, Saez A, Luelmo J, et al. Pigmented squamous cell carcinoma of the skin: report of two cases and review of the literature. *Am J Dermatopath.* 1998;20: 578-581.
15. Broders AC. Practical points on the microscopic grading of carcinoma. *NY State J Med* 1932;32:667-71.
16. Geller AC, Annas GD. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Semin Oncol Nurs* 2003;19:2-11.
17. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: Barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:S2-9.
18. Harris RF, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985-1996. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:528-36.
19. Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001;63:8-18.
20. Buendía A, Muñoz JE, Serrano S. Epidemiología del cáncer cutáneo no melanoma. *Piel* 2002,17: 3-6.
21. Aceituno-Madera P, Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S, Serrano-Ortega S. Evolución de la incidencia de cáncer de piel en el período 1978-2002. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:39-46.

22. Martín F, Herrera E, Nogales F, Miranda MT. Factores pronósticos-evolutivos en el carcinoma espinocelular de piel y labio inferior. Valoración en un estudio retrospectivo. *Actas Dermosifiliogr*, 1994;85:362-8.
23. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002;146(Suppl 61):1-6.
24. Weinstock MA. Death from skin cancer among the elderly: epidemiologic patterns. *Arch Dermatol* 1997;133:1207-9.
25. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, Lin A, McKenna GJ, Baden HP et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci* 1991, 88: 10124-8.
26. Claerhout S, Van Lathem AV, Agostinis P, Garmyn M. Pathways involved in sunburn cell formation: deregulation in skin cancer. *Photochem Photobiol* 2006, 5: 199-207.
27. Camacho F. Precáncer cutáneo-mucoso. En: Camacho F, Moreno JC, Conejo-Mir J. *Manual de dermatología*. 1ª edición. Madrid: Aula Médica;2010. p.1147-61.
28. Hernández-Gil J, Buendía A, Serrano S. Patrones de exposición solar y tipos de cáncer de piel. *Piel* 2006;21:472-6.
29. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Eng J Med* 2001;344:975-83.
30. Boccardo E, Lepique Ap, Villa LL. The role of inflammation in HPV carcinogénesis. *Carcinogenesis* 2010;31:1901-12.
31. Asgari MM, Kiviat NB, Critchlow CW, Stern JE, Argenyi ZB, Raugi GJ, et al. Detection of Human Papillomavirus DNA in Cutaneous Squamous Cell

- Carcinoma among Immunocompetent Individuals. *J Invest Dermatol* 2008;128:1409-17.
32. Strujik L, Van der Meijen E, Kazem S, Ter Schegget J, De Grujil FR, Steembergen RDM, et al. Specific betapapillomaviruses associated with squamous cell carcinoma of the skin inhibit UVB-induced apoptosis of primary human keratinocytes. *J Gen Virol* 2008;89:2303-14.
 33. Corbalán-Vélez R, Ruiz-Marcía JA, Brufau C, Carapeto FJ. Carcinoma espinocelular cutáneo y papilomavirus (VPH). *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:583-93.
 34. Wieland U, Jurk S, WeiBenborn S, Krieg T, Pfister H, Ritzkowsky A. Erythroplasia of Queyrat: Coinfección with Cutaneous Carcinogenic Human papillomavirus Type 8 and Genital Papillomaviruses un a Carcinoma In Situ. *J Invest Dermatol* 2000;115: 396-40.
 35. Pfefferle R, Marcuzzi GP, Akgül B, Kasper HU, Schulze F, Haase I, et al. The human papillomavirus type 8 E2 protein induces skin tumors in transgenic mice. *J Invest Dermatol* 2008;128:2310-5.
 36. Kempf W, Mertz KD, Hofbauer GF, Tinguely M. Skin cancer in organ transplant recipients. *Pathobiology*.2013;80:302-9.
 37. Aguirre Ulloa Z, Lozano Álvarez EE, Batista Muñoz N, Canales Soto E, Batista Batista AA, Domínguez Céspedes L. Caracterización clínico epidemiológica de las dermatosis precancerosas. *CCM*. 2013;17: 284-293.
 38. Vilaverde Schmitt J, Amante Miot H. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012;87:425-34.
 39. Herrera E, Tejera A, Ortega MV. Carcinoma espinocelular. En: Herrera E, Moreno A, Requena L, Rodríguez Peralto JL. *Dermatopatología: Correlación clínico-patológica*. 1ª edición. Barcelona: Signament Edicions; 2007. p. 62-6.

40. Brenn T, McKee P. Tumors of the surface epithelium. En: McKee P, Calonje E, Granter SR. Pathology of the skin with clinical correlations. Vol 2. 3rd edition. 1199-209.
41. Bhawan J. Squamous cell carcinoma in situ in skin: What does it mean? J Cutan Pathol 2007;34:953-5.
42. Bayer-Garner IB, Somlner BR. The expression of syndecan-1 is preferentially reduced compared with that of E-cadherin in acantholytic squamous cell carcinoma
43. Silvis NG, Swanson PE, Manivel JC, Kaye VN, Wick MR. Spindle-cell and pleomorphic neoplasms of the skin. Am J Dermatopathol 1988; 10: 9.
44. Sigel JE, Skacel M, Bergfeld WF, House NS, Rabkin MS, Goldblum JR. The utility of cytokeratin 5/6 in the recognition of cutaneous spindle cell squamous cell carcinoma. J Cutan Pathol 2001; 28: 520.
45. Harwood CA, McGregor JM, Proby CM, Breuer J. Human papillomavirus and the development of non-melanoma skin cancer. J Clin Pathol 1999; 52: 249.
46. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. J Am Acad Dermatol 1995; 22: 1.
47. Rulon DB, Helwig EB. Cutaneous sebaceous neoplasms. Cancer 1974; 33: 82.
48. Bastian BC, Kutzner H, Yen TS, LeBoit PE. Signet-ring formation in cutaneous neoplasms. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 606.
49. Azorin D, Rodriguez-Peralto JL, Garcia-Garcia E, Salamanca J. Cutaneous papillary squamous cell carcinoma. Virchows Arch 2003; 442: 298.

50. Morgan MB, Lima-Maribona J, Miller RA, Kilpatrick T, Tannenbaum M. Pigmented squamous cell carcinoma of the skin: morphologic and immunohistochemical study of five cases. *J Cutan Pathol* 2000; 27: 381.
51. Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzchuh J, Horny HP. Desmoplastic Squamous Cell Carcinoma of Skin and Vermilion Surface: A Highly Malignant Subtype of Skin Cancer. *Cancer* 1997;79:915-9.
52. Katz AD, Urbach F, Lilienfeld AM. The frequency and risk of metastases in squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1957;10:1162-6.
53. Lund HZ. How often does squamous cell carcinoma of the skin metastasize? *Arch Dermatol* 1965;56:609-12.
54. Epstein E, Epstein NN, Bragg K, Linden G. Metastases from squamous cell carcinomas of the skin. *Arch Dermatol* 1968;97:245-9.
55. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
56. Yoong C, De'Ambrosis B. Cutaneous invasive squamous cell carcinoma: 10-year experience and recommendations for follow up. *Australas J Dermatol*. 2009;50:261-5.
57. Clayman GL, Lee JL, Holsinger C, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol*. 2005;22:759.
58. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer*. 2006;106:2389-96.

59. Martorell-Calatayd A, Sanmartín Jiménez O, Cruz Mojarrieta J, Guillén Barona C. Carcinoma epidermoide cutáneo: definiendo la variante de alto riesgo. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:367-79.
60. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous cell carcinoma. Version 1.2015.
61. Farasat S, Yu SS, Neel VA, Nehal KS, Lardaro T, Mihm MC, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: Creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:1051-9.
62. Nuño-González A, Vicente-Martín FJ, Pinedo-Moraleda F, López-Estebanz JL. Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:567-78.
63. De Lima Vázquez V, Sachetto T, Martins Perpetuo N, Lopes Carvalho A. Prognostic factors for lymph node metastasis from advanced squamous cell carcinoma of the skin of the trunk and extremities. *World J Surg Oncol.* 2008;6:73.
64. Edge SE, Byrd DR, Compton CC et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* Springer, New York, NY, USA, 7th edition, 2009.
65. Jorgensen K, Elbrond O, Anderson AP. Carcinoma of the lip. A series of 1869 patients. *Acta Otolaryngol* 1973;75:302–13.
66. Brantsch KD, Meisner C, Schönfish B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2008;9:713-20.
67. Jensen V, Prasad AR, Smith A, Raju M, Wendel CR, Schmelz M, et al. Prognostic criteria for squamous cell cancer of the skin. *J Surg Res.* 2010;159:509-16.

68. Teymoortash A, Dunne AA, Werner JA. Parotideal lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Eur J Dermatol.* 2002;12:376-80.
69. Bridges MN, Doval M. Cutaneous squamous cell carcinoma of the external auditory canal. *Dermatol Online J.* 2009;15;13.
70. Weinberg AS, Ogle CA, Shim EK. Metastatic squamous cell carcinoma: an update. *Dermatol Surg.* 2007;33:885-99.
71. Lewis KG, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer mortality (1988–2000): the Rhode Island follow-back study. *Arch Dermatol* 2004;140:837–42.
72. Askari M, Kakar S, Moran SL. Squamous Cell Carcinoma of the Hand: A 20-Year Review. *J Hand Surg Am.* 2013;38:2124-33.
73. Potter BK, Pitcher JD, Adams SC, Temple HT. Squamous cell carcinoma of the foot. *Foot Ankle Int.* 2009;30:517-23.
74. Lindelöf B, Dal H, Wolk K, Malmberg N. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients. *Arch Dermatol* 2005;14:447-51.
75. Veness MJ. Defining patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Aust J Dermatol* 2006;47:28-33.
76. Martinez JC, Clark CO, Stasko T, Euvrard S, Brown C, Schanbacher CF, et al. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2003;139:301-6.
77. Harradine KA, Ridd K, Saunier EF, Clermont FF, Perez-Losada J, Moore DH, et al. Elevated cutaneous Smad activation associates with enhanced skin tumor susceptibility in organ transplant recipients. *Clin Cancer Res* 2009;15:5101-7.

78. Gjersvik P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, Geiran O, Simonsen S, et al. Are heart transplant recipients more likely to develop skin cancer than kidney transplant recipients? *Transpl Int.* 2000;13 Suppl 1:S380-1.
79. Nguyen P, Vin-Christian K, Ming ME, Berger T. Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol.* 2002;138:758-63.
80. Petter G, Haustein UF. Histological and clinical prognostic factors in squamous cell carcinoma of the skin. *Hautarzt* 1999;50:412-7.
81. Krauss DH, Carew JF, Harrison LB. Regional lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:582-587.
82. Buehe D, Warner C, Miedler J, Cockerell CJ. Practical concerns regarding the 7th edition AJCC staging guidelines. *J Skin Cancer* 2011;156391.
83. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol* 1992;6:467-84.
84. Sharma A, Schwart RA, Swan KG. Marjolin's warty ulcer. *J Surg Oncol* 2011;103:193-5.77
85. Gül U, Kiliç A. Squamous cell carcinoma developing on burn scar. *Ann Plas Surg* 2006;56:406-8.
86. Cassarino DS, DeRienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification-Part Two *J Cutan Pathol* 2006;33:261-79.
87. Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer.* 2011;2011:210813.

88. Petter G, Haustein UF. Histologic subtyping and malignancy assessment of cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2000;26:521-30.
89. Dinehart SM, Pollack SV. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:241-8.
90. Cherpelis BS, Marcusen M, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg* 2002;28:268-73.
91. García-Serra A, Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Williams LS, et al. Carcinoma of the skin with perineural invasion. *Head Neck*. 2003;25:1027-33.
92. Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, Lindberg RD, Luna MD. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1984;148:542-547.
93. Frierson HF, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum Pathol*. 1986;17:346-54.
94. McCord MW, Mendenhall WM, Parsons JT, Flowers FP. Skin cancer of the head and neck with incidental microscopic perineural invasion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:591-5.
95. Ross AS, Whalen FM, Elenitsas R, Xu X, Troxel AB, Schmults CD. Diameter of involved nerves predicts outcomes in cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an investigator-blinded retrospective cohort study. *Dermatol Surg*. 2009;35:1859-66.
96. Moore B, Weber RS, Prieto V, El-Naggar A, Holsinger FC, Zhou X, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2006;115:1561.

97. Huang C, Boyce SM. Surgical margins of excision for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Semin Cutan Med Surg.* 2004;23:167-73.
98. Tsao H. Genetics of nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol.* 2001;137:1486-92.
99. Kerr B, Ashcroft GS, Scott D, Horan MA, Ferguson MW, Donnai D. Rothmund-Thomson syndrome: two case reports show heterogeneous cutaneous abnormalities, an association with genetically programmed ageing changes, and increased chromosomal radiosensitivity. *J Med Genet* 1996;33:928-34.
100. Dammak A, Zribi J, Boudaya S, Mseddi M, Meziou TJ, Masmoudi A et al. Squamous cell carcinoma complicating recessive dystrophic epidermolysis bullosa-Hallopeau-Siemens: a report of four cases. *Int J Dermatol.* 2009;48:588-91.
101. Bosch RJ, Gallardo MA, Ruiz del Portal G, Sánchez P, Arce MF, Herrera E. Squamous cell carcinoma secondary to recessive dystrophic epidermolysis bullosa: report of eight tumours in four patients. *J Eur Acad Dermatol.* 1999;13:198-204.
102. Lindström LS, Yip B, Lichtenstein P, Pawitan Y, Czene K. Etiology of Familial Aggregation in Melanoma and Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1639-43.
103. Guenova E, Hoetzenecker W, Metzler G, Röcken M, Schaller M. Multicentric Bowen disease in linear porokeratosis. *Eur J Dermatol* 2007;17:439-40.
104. David CV. Oculocutaneous albinism. *Cutis.* 2013;91:E1-4.
105. Castori M, Ceccarini C, Castiglia D, Ruggeri S, Dallapiccola B, Zambruno G. Delayed diagnosis of dyskeratosis congenita in a 40-year-old woman with

multiple head and neck squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol.* 2007;156:406-8.

106. Corbalán-Vélez R, Ruiz-Maciá JA, Brufau C, Carapeto FJ. Carcinoma espinocelular cutáneo y papilomavirus (VPH). *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:583-93.
107. Hazan RB, Norton L. The epidermal growth factor receptor modulates the interaction of E-cadherin with the actin cytoskeleton. *J Biol Chem* 1998;273:9078-94.
108. Chang S, Low I, Ng D, Brasch H, Sullivan M, Davis P, et al. Epidermal growth factor receptor: a novel biomarker for aggressive head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2008;39:34.
109. Bauman JE, Eaton KD, Martins RG. Treatment of Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Skin With Cetuximab. *Arch Dermatol* 2007, 143(7): 889-92.
110. Uribe P, González L. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and squamous cell carcinoma of the skin: molecular bases for EGFR-targeted therapy. *Pathol Res Pract* 2011;207:337-42.
111. Chang TG, Wang J, Chen LW, Hsu CY, Chang HW, Chen JS, et al. Loss of expression of the p16 gene is frequent in malignant skin tumors. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;230:85-8.
112. Nobori T, Miura K, Wu DJ, Lois A, Takabayashi K, Carson DA. Deletions of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature* 1994;368:753-6.
113. Takeichi M. Functional correlation between cell adhesive properties and some cell surface proteins. *J Cell Biol* 1977;75:464-74.

114. Wu J, Zhang JR, Qin J. Clinical significance of methylation of E-cadherin and p14ARF gene promoters in skin squamous cell carcinoma tissues. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:1808-12.
115. Griffin JR, Wriston CC, Peters MS, Lehman JS. Decreased expression of intercellular adhesion molecules in acantholytic squamous cell carcinoma compared with invasive well-differentiated squamous cell carcinoma of the skin. *Am J Clin Pathol* 2013;139:442-7
116. Toll A, Masferrer E, Hernández-Ruiz ME, Ferrándiz-Pulido C, Yébenes M, Jaka A, et al. Epithelial to mesenchymal transition markers are associated with an increased metastatic risk in primary cutaneous squamous cell carcinomas but are attenuated in lymph node metastases. *J Dermatol Sci* 2013;72:93-102.
117. Barette K, Van Kelst S, Wouters J, Marasigan V, Fiews V, Agostinis P et al. Epithelial-mesenchymal transition during invasion of cutaneous squamous cell carcinoma is paralleled by AKT activation. *Br J Dermatol* 2014;171:1014-21.
118. Papadavid E, Pignatelli M, Zakyntinos S, Kraustz T, Chu AC. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin/catenin (alpha-, beta- and gamma) complex in premalignant and malignant non-melanocytic skin tumors. *J Pathol* 2002;196:154-62.
119. Kyriakakis E, Maslova K, Philippova M, Pfaff D, Joshi MB, Buechner SA, et al. T-Cadherin Is an Auxiliary Negative Regulator of EGFR Pathway Activity in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Impact on Cell Motility. *J Invest Dermatol* 2012;132:2275-85.
120. Philippova M, Pfaff D, Kyriakakis E, Buechner SA, Iezzi G, Spagnoli GC et al. T-cadherin loss promotes experimental metastasis of squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2013;49:2048-58.

121. Bullwinkel J, Baron-Lühr B, Lüdemann A, Wohlenberg C, Gerdes J, Scholzen T. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells. *J Cell Physiol* 2006;206:624-35.
122. Scola N, Segert HM, Stücker M, Altmeyer P, Gambichler T, Kreuter A. Ki-67 may be useful in differentiating between keratoacanthoma and cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:216-8.
123. Lan YJ, Chen H, Chen JQ, Lei QH, Zheng M, Shao ZR. Immunolocalization of Vimentin, Keratin 17, Ki-67, Involucrin, β -Catenin and E-Cadherin in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2013 Sep 4 (en prensa).
124. Dinehart SM, Pollack SV. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip: an analysis of twenty-seven cases. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(2 Pt 1):241-8.
125. Chuang TY, Popescu NA, Su PD, Chute CG. Squamous cell carcinoma: a population-based incidence study in Rochester, MN. *Arch Dermatol* 1990;126:185-8
126. Tavin E, Persky M. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Laryngoscope* 1996;106(2 Pt 1): 156-8.
127. Mullen JT, Feng L, Xing Y, Mansfield PF, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high risk group. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:902-9.
128. Durkovsky J, Krajci M, Michalikova B. To the problem of the lip cancer metastases. *Neoplasma* 1972;19:653-9.
129. Netterville JL, Sinard RJ, Bryant GL Jr, Burkey BB. Delayed regional metastasis from midfacial squamous carcinoma. *Head Neck* 1998;20:329-33.

130. Oddone N, Morgan GJ, Palme CE, Perera L, Shannon J, Wong E, et al. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the Immunosuppression, Treatment Extra-nodal spread, and Margin status (ITEM) prognostic score to predict outcome and the need to improve survival. *Cancer*. 2009;115:1883-91.