

CURSO 2019-2020



CARCINOMA ESCAMOSO CUTÁNEO
EN EL ÁREA DE SALUD DEL
COMPLEJO HOSPITALARIO
UNIVERSITARIO
NUESTRA SEÑORA
DE CANDELARIA
TRABAJO DE FIN DE GRADO

Alumno: Ignacio Llorente González

Tutor: Dr. Ricardo Fernández de Misa Cabrera

Facultad de Medicina - Universidad de La Laguna

Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Servicio de Dermatología

Índice

Resumen	2
Introducción	4
Justificación	8
Objetivos.....	9
Material y métodos	10
Resultados	12
Discusión.....	25
Conclusiones.....	31
Qué he aprendido durante este TFG	32
Bibliografía.....	33

Resumen

INTRODUCCIÓN: El carcinoma escamoso cutáneo (CEC) es el segundo tumor cutáneo más frecuente, con una incidencia en auge en los últimos años.

OBJETIVOS Y MÉTODO: Estudio observacional descriptivo de pacientes diagnosticados de CEC en el Área Sanitaria Sur de Santa Cruz de Tenerife, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2014. Describe las características epidemiológicas y anatomopatológicas fundamentales de los pacientes con CEC primario y CEC primario infiltrante (CECPI), así como sus factores de riesgo y evolución.

RESULTADOS: Se diagnosticaron 226 pacientes con CEC primario, con mayor frecuencia en varones y sin diferencias significativas entre las medianas de edad para cada sexo. El 73% fueron CECPI; el resto, enfermedad de Bowen (EB). Esta última fue más frecuente en mujeres, así como sus pacientes resultaron ser más jóvenes. La EB fue más frecuente en extremidades (43%); el CECPI, en otras localizaciones (74%). La mediana de edad al diagnóstico de CECPI fue de 80 años. La localización más frecuente fue la cara, además de un 2% en región perineal. Se observó que, a mayor edad, mayor diámetro lesional. Atendiendo a la localización y el tamaño del tumor (NCCN), el 34,8% de los CECPI fue de alto riesgo. Las tasas de supervivencia específica y global a los 5 años fueron del 97% y 60%, respectivamente.

CONCLUSIONES: En general, la mayoría de características epidemiológicas y anatomopatológicas, así como datos de progresión y supervivencia de estos pacientes, concuerdan muy ajustadamente con la literatura.

PALABRAS CLAVE: carcinoma escamoso, enfermedad de Bowen, Canarias.

INTRODUCTION: Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is the second most common skin tumor, with an increasing incidence ratio in the last years.

OBJECTIVES AND METHODS: Descriptive observational study of SCC patients in the southern sanitary area of Santa Cruz de Tenerife, between the 1st of January until the 31st of December, 2014. It describes epidemiologic and histopathologic characteristics of cSCC and its invasive form, as well its risk factors and progress.

RESULTS: 226 SCC patients were diagnosed, with the highest ratio in men; no significative differences were found between medians for each sex. 73% were invasive cSCC, while the rest were Bowen's disease (BD). BD were spotted more frequently on

women; also, patients with BD were younger. The majority of BD were settled on lower limbs (43%), while invasive cSCC did it on other locations (74%). Median age of patients with invasive cSCC was 80 years old. Most frequent location was the face; 2% settled on perianal region. The higher age, the greater diameter on invasive SCC. In terms of location and tumor size (NCCN), 34,8% of invasive SCC were high risk. The 5-year disease-specific survival rate was 97%, while the overall survival rate was 60%. 30,6% of the patients were death at the end of this project.

CONCLUSIONS: The majority of epidemiologic and histopathologic characteristics, as well the progress and survival ratios, were tightly similar to other publications.

KEYWORDS: cutaneous squamous cell carcinoma, Bowen's disease, Canary Islands

Introducción

El cáncer de piel suele dividirse en melanoma maligno (MM) y cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)⁽¹⁾, englobando este último al carcinoma basocelular (CBC), forma más frecuente de CCNM, con una incidencia cuatro veces superior al espinocelular en pacientes inmunocompetentes^(2,3); al carcinoma espinocelular o escamoso (CEC), que comprende el 20% del total de CCNM⁽³⁻¹⁰⁾, aunque más recientemente se le atribuye un *ratio* de 1:1 a ambos tipos de tumores⁽⁸⁾; y a un pequeño grupo que incluye tumores menos frecuentes, donde destaca el carcinoma de células de Merkel (CCM)⁽¹⁾.

En EE.UU. se detectan anualmente cerca de 3,5 millones de casos de CCNM, de los cuales el 20% corresponde al carcinoma escamoso⁽⁹⁾. En dicho país, la incidencia actual es de 15-35/100.000 habitantes/año, observándose un aumento del 2-4% al año relacionado con una población cada vez más envejecida y a la exposición crónica a la radiación UV-B⁽⁹⁾. Se estima, de hecho, un aumento de la incidencia de más del 50% para el año 2030⁽¹¹⁾. A nivel europeo, concretamente en el Reino Unido, se ha detectado un aumento en la incidencia del CCNM, pasando de 16,1/100.000 habitantes/año en 1979 a 36,9/100.000 habitantes/año en el 2003⁽¹²⁾. En nuestro país, por otro lado, la tasa de incidencia es de 42,33/100.000 habitantes/año (CI 95% 30,67-49,78) para el CEC; para el CBC, 118,22 (CI 95% 90,25-146,2)^(1,13). Probablemente, estas cifras se subestimen en el CCNM, dado que su alta incidencia dificulta su inclusión rutinaria en los registros del cáncer. Tanto el melanoma cutáneo (por su agresividad y necesidad de intervenciones terapéuticas y de seguimiento costosas)^(9,14) como el CCNM (por su alta incidencia), representan una carga económica importante para los sistemas nacionales de salud⁽¹⁴⁾.

El CEC es, tras el CBC, el segundo tumor maligno cutáneo más frecuente^(3,8,9,15). Está formado por una proliferación maligna de células queratinizantes que simulan el estrato espinoso de la epidermis, pudiendo migrar más allá de la unión dermo-epidérmica y adquirir potencial metastásico (fundamentalmente hacia los ganglios linfáticos regionales)⁽¹⁰⁾.

Existe una serie de factores que afectan de manera significativa a la incidencia de esta enfermedad. En primer lugar, se encuentran los factores geográficos, relacionados con la

exposición ambiental a la radiación UV, la etnia y fototipos e, incluso, la altitud⁽¹²⁾. Por otro lado, juegan también un papel importante la edad (aumenta en individuos mayores de 60 años^(5,7,10,11,14,16,17)) y el sexo (mayor en varones^(7,10,12,14,16), probablemente debido a una mayor exposición a la radiación UV a lo largo de la vida⁽¹⁰⁾). Por último, se ha comprobado que existe mayor riesgo de CEC en individuos de pelo rojo, ojos azules y piel clara (albinismo inclusive⁽¹⁸⁾) que en individuos de raza negra, a pesar de ser el tipo de cáncer cutáneo más frecuente en estos últimos⁽¹⁰⁾.

El desarrollo del CEC cuenta con múltiples pasos, teniendo como punto de partida, en las formas invasivas, a las lesiones pre-invasivas (queratosis actínica⁽¹⁹⁾) y tumores *in situ* (enfermedad de Bowen)⁽¹⁰⁾; en el caso de la queratosis actínica, se estima que la tasa de progresión anual hacia formas invasivas oscila entre un 0,025-20%⁽¹⁰⁾. Otras lesiones precursoras y no invasivas son la papulosis bowenoide (mediada en su mayoría por el virus herpes simple 16) y la eritroplasia de Queyrat (enfermedad de Bowen localizada en el glande)⁽¹⁰⁾.

Continuando con el desarrollo de la enfermedad, existen factores que aumentan el riesgo de padecerla, pudiendo englobarse en factores genotípicos, fenotípicos y ambientales. Uno de ellos es la ya mencionada radiación UV, clasificada como carcinógeno de clase I por la IARC (*International Agency for Research on Cancer*), siendo suficiente por sí sola para iniciar y desarrollar la enfermedad⁽¹⁰⁾; se trata del factor de riesgo ambiental más importante en el CEC. En cuanto a los factores genéticos, estos pueden potenciar el riesgo que ya poseen de por sí los ambientales; entre ellos están los distintos fenotipos cutáneos^(2,10,20) y trastornos genéticos cutáneos, como la epidermólisis ampollosa distrófica recesiva^(3,6,9,10,21), la cual progresa en su mayoría hacia CEC bien diferenciados⁽²¹⁾. La exposición a carcinógenos ambientales y ocupacionales también juegan un papel importante, sobre todo el arsénico⁽¹⁰⁾. Por otro lado, la inmunosupresión, tanto innata como adquirida (infección por VIH, trasplante de órganos sólidos), aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar un CEC^(3,5,18,22-25,6-11,15,16). De igual forma, el uso de fármacos fotosensibilizantes (antibióticos, derivados triazólicos) y de tratamientos prolongados para enfermedades inflamatorias crónicas de la piel (psoraleno más radiación UV-A) también incrementan el riesgo⁽¹⁰⁾. El daño crónico sobre la piel (úlceras, cicatrices, dermatitis por radiación) son, también, factores que predisponen al desarrollo de la enfermedad^(9,10). Por último, se ha propuesto al virus del papiloma humano (HPV)

como un agente co-carcinógeno en el desarrollo del CEC, asociado a factores ambientales como la radiación UV^(8-10,18).

El CEC se presenta típicamente en áreas fotoexpuestas de la piel, tales como la cara, cabeza, cuello, antebrazo y dorso de la mano^(6,7,9,10,16), así como ubicaciones especiales como labio inferior, regiones anogenital y plantar y cavidad bucal⁽¹⁰⁾. En la piel fotoexpuesta, lo más frecuente es que se desarrolle a partir de lesiones precursoras como la queratosis actínica y la enfermedad de Bowen^(10,23,26,27). Clínicamente, se manifiesta a modo de placas o nódulos, normocoloreados a eritematosos, de consistencia firme y crecimiento prolongado, con hiperqueratosis marcada⁽¹⁰⁾. También se puede observar ulceración y crecimiento exofítico e infiltrativo en algunos casos.

El CEC es una forma de CCNM potencialmente agresiva, con una tasa de progresión a distancia (ganglionares y a órganos sólidos) que oscila entre el 2,0-5,8%^(4,16,28,29), aunque algunos autores amplían este rango de porcentajes a un 0,9-9,9%⁽⁷⁾; cabe destacar que aproximadamente el 85% de estas metástasis son ganglionares^(6,7). Además, la literatura le atribuye a este tipo de tumor una mortalidad específica considerablemente baja, que no supera el 1,5-2,1%^(9,16,18,28); en España, según se detalla en el trabajo de *A. Tejera-Vaquerizo et al.*, la tasa de mortalidad es de 1,10 (CI 95% 1,00-1,20)/100.000 personas/año⁽¹⁾.

Todas estas características recién detalladas dependen fundamentalmente de dos tipos de factores de riesgo: clínicos y anatomopatológicos. Dentro de los factores clínicos se encuentran la localización y tamaño del mismo, la progresión local, el número simultáneo de tumores (es más frecuente la aparición de un único CEC^(7,16)) y la inmunosupresión. Tal y como aparece reflejado en la *NCCN Guidelines Version 1.2020 Squamous Cell Skin Cancer*, existen tres localizaciones de riesgo sobre las que asienta el CEC, siendo estas las áreas L, M y H. El área L la componen el tronco y las extremidades (excluyendo manos, uñas, región pre-tibial, tobillos y pies); se considera de alto riesgo cuando el CEC tiene un diámetro ≥ 20 mm. El área M, a su vez, está formada por las mejillas, la frente, el scalp, el cuello y la región pre-tibial; es de alto riesgo cuando el tumor tiene un diámetro ≥ 10 mm. Por último, el área H está formada por la “zona de la máscara” (centro-facial, párpados, cejas, región periorbitaria, nariz, labios, barbilla, mandíbula, piel pre- y

postauricular, sien y orejas), los genitales, las manos y los pies; en este caso, la sola presencia de CEC en esta localización es ya de por sí indicativo de alto riesgo⁽¹⁸⁾.

En cuanto a los factores anatomopatológicos, habría que tener en cuenta los siguientes para hablar de CEC de alto riesgo: el diámetro (≥ 4 cm aumenta el riesgo de muerte por 4,5 veces⁽⁹⁾, pasando de tasas de supervivencia específicas del 93% al 67%⁽³⁰⁾); el espesor (un aumento de 1 mm de espesor se relaciona con un 5-20% de riesgo de invasión linfática); el grado de diferenciación (la supervivencia a los 5 años es del 47% en el pobremente diferenciado, del 86% en el moderado y del 98% en el bien diferenciado⁽⁹⁾); el grado de invasión angiolinfática y perineural (esta última más asociada al pobremente diferenciado, con una incidencia del 4,6%⁽⁹⁾); y, por último, el subtipo histológico^(9,10,30).

Desafortunadamente, el CEC es una enfermedad sobre la cual hay escasa información, tanto a nivel autonómico como nacional y europeo. No hay referencias sobre tasas de supervivencia, para poder comprobar si hay similitudes con el resto del mundo o si, por la condición de insularidad que se tiene en Canarias, estas tasas difieren del resto. Al tratarse del segundo tipo de tumor cutáneo más frecuente en humanos^(3,6,9,15), con una incidencia en constante aumento^(9,11,12), además de una mortalidad no desdeñable^(9,15,16), cobra especial relevancia el conocer las características y la evolución, tanto de la enfermedad en sí como de los individuos que la padecen.

Justificación

En prácticamente todo el mundo, el CEC se diagnostica en un número importante y creciente de pacientes. Su abordaje inicial supone una carga asistencial significativa para los sistemas de salud. Pero además es capaz de desarrollar metástasis ganglionares y/o viscerales que ocasionalmente originan el fallecimiento del enfermo. En nuestra opinión, la información disponible del CEC en el Área Sanitaria Sur de Santa Cruz de Tenerife (al igual que ocurren en muchas regiones europeas) es escasa. Este estudio prevé evidenciar las cifras y características básicas de la enfermedad en la Comunidad Autónoma de Canarias y servir, a su vez, de punto de partida para investigaciones específicas en este campo.

Objetivos

OBJETIVO I.- Descripción de las características epidemiológicas y anatomopatológicas fundamentales de los pacientes con CEC primario en el Área Sanitaria Sur de Santa Cruz de Tenerife.

OBJETIVO II.- Descripción de las características epidemiológicas y anatomopatológicas fundamentales de los pacientes con CEC primario infiltrante en el Área Sanitaria Sur de Santa Cruz de Tenerife.

OBJETIVO III.- Estudio de los factores de riesgo de recidiva o metástasis por localización y tamaño del CEC primario infiltrante en el Área Sanitaria Sur de Santa Cruz de Tenerife.

OBJETIVO IV.- Análisis de la evolución de la enfermedad en los pacientes con CEC primario infiltrante en el Área Sanitaria Sur de Santa Cruz de Tenerife.

Material y métodos

A. **Diseño:**

Se realizó un estudio observacional descriptivo de los pacientes diagnosticados de CEC en el Área Sanitaria Sur de la provincia de Santa Cruz de Tenerife durante el año 2014.

B. **Sujetos de Estudio:**

Se revisaron las historias clínicas correspondientes a los pacientes diagnosticados de CEC entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2014. Se identificaron por medio del programa PAT-Win ® introduciendo los términos: carcinoma, piel, biopsias. La actualización de datos se finalizó el 6 de marzo de 2020. El proyecto presentado contó con la aprobación del Comité de Ética del HUNSC.

C. **VARIABLES recogidas y analizadas:**

- **VARIABLES clínico epidemiológicas:** Género, edad en el momento del diagnóstico, Servicio que estableció el diagnóstico, fecha de diagnóstico, número de CEC primarios por paciente, número de paciente con más de un CEC, localización del tumor primario, diámetro del tumor.
- **VARIABLES anatomopatológicas:** Diagnóstico de CEC infiltrante frente a enfermedad de Bowen, grado de diferenciación, presencia de invasión perineural, presencia de invasión angiolinfática, presencia de acantolisis, presencia de rasgos sarcomatoides, estado de los márgenes quirúrgicos.
- **VARIABLES evolutivas:** Fecha de recidiva, fecha de progresión ganglionar, fecha de progresión visceral, fecha de primera progresión, fecha del último contacto, fallecimiento debido al CEC, fallecimiento por cualquier causa.

D. **Recogida de datos:**

Los datos correspondientes a las variables analizadas fueron recopilados por el investigador principal (ILLG) en las consultas externas del Servicio de Dermatología del HUNSC a partir del programa informático DRAGO AE. En el HUNSC, este sistema de historia clínica electrónica sustituyó a la historia clínica en papel en 2013 por lo que toda

la información de los pacientes se encontraba informatizada. El resultado de la búsqueda se almacenó en una hoja de cálculo MS Excel que se exportó con posterioridad al programa SPSS IBM versión 26.0.

E. Análisis estadístico:

Las características de la muestra recopilada se describen resumiendo las variables nominales con la frecuencia de sus categorías componentes y las de escala numérica con mediana y rango intercuartílico, verificado su no seguimiento de distribución normal mediante la exploración de sus histogramas y resultados de la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se compararán mediante el estadístico U de Mann-Whitney y las variables nominales, mediante los estadísticos χ^2 o test de Fisher. Las diferentes supervivencias se estimarán mediante curvas de supervivencia de Kaplan – Mayer y tablas de mortalidad. Todas las pruebas estadísticas empleadas en el tratamiento de los datos han sido bivariadas a un nivel de significación $p \leq 0,05$ y los cálculos correspondientes se han realizado con ayuda del paquete de procesamiento estadístico SPSS 26.0 de IBM Co™.

Resultados

OBJETIVO I. Características epidemiológicas y anatomopatológicas de pacientes con CEC primario

Se diagnosticaron un total de 226 pacientes con carcinoma escamoso primario (CEC) en el Área Sanitaria Sur de Santa Cruz de Tenerife, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2014. De estos 226 pacientes, 189 (84%) tenían un solo tumor. En 37 (16%) pacientes se diagnosticaron varios tumores durante 2014.

El Servicio de Dermatología fue el que más CEC primario diagnosticó (56% de los tumores)(Tabla 1).

TABLA 1.- SERVICIOS RESPONSABLES

Servicios	Frecuencia	Porcentaje
<i>Dermatología</i>	127	56,2
<i>Cirugía Plástica</i>	67	29,6
<i>Cirugía Maxilofacial</i>	22	9,7
<i>Otros</i>	6	2,7
<i>Cirugía General</i>	4	1,8
Total	226	100

En cuanto al sexo de los pacientes, se dio una mayor frecuencia de CEC en el género masculino, con un cociente varón/mujer de 1,2 (Tabla 2).

TABLA 2.- SEXO

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
<i>Mujeres</i>	102	45,1
<i>Varones</i>	124	54,9
Total	226	100

La media de edad al diagnóstico fue 75 años, con una desviación estándar de ± 14 años (Figura 1).

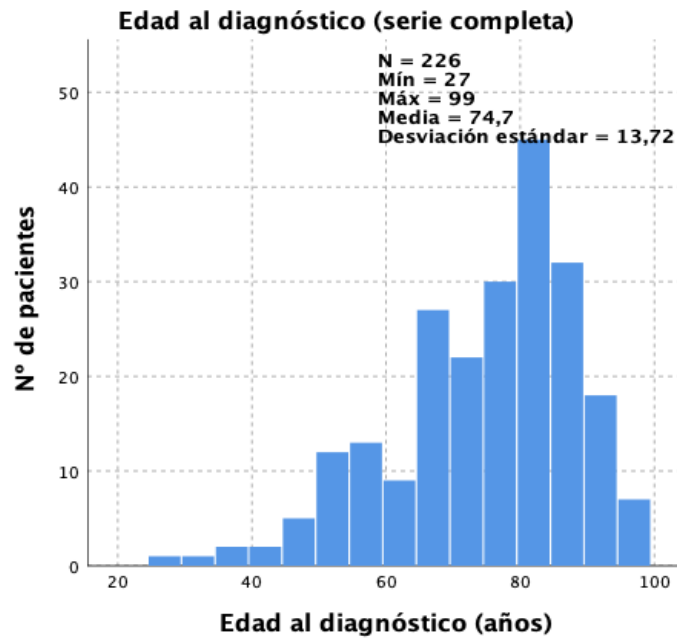


Figura 1.- Distribución de la edad al diagnóstico de CEC primario.

La edad al diagnóstico no siguió una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov; $p < 0,001$). La mediana de edad para el sexo femenino fue de 80 años, mientras que para el masculino fue de 75 años (Figura 2). No hubo diferencias significativas entre ambas medianas.

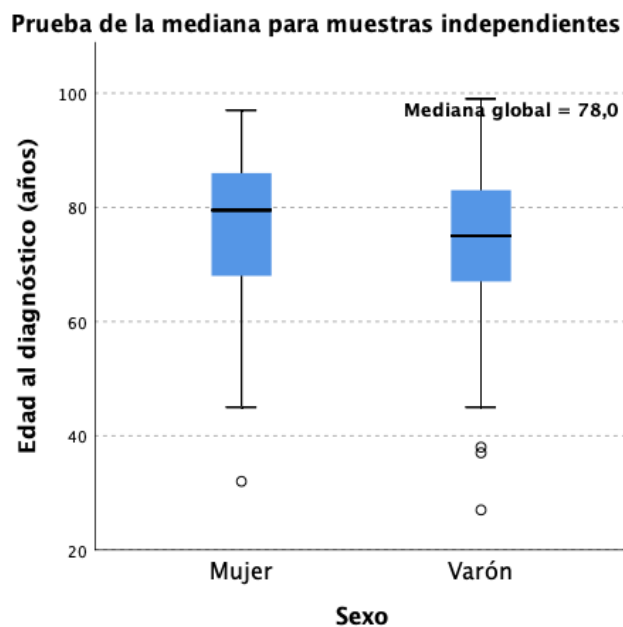


Figura 2.- Mediana de edad para ambos sexos de CEC primario.

Del total de 226 casos diagnosticados, 164 fueron CECPI (73%), mientras que 62 se correspondieron con enfermedad de Bowen (27%). Tal como se aprecia en Tabla 3, la enfermedad de Bowen fue más frecuente en mujeres (60% de los casos), mientras que el CECPI resultó serlo en varones (60% de los casos) (test Chi²; p=0,007).

TABLA 3.- COMPARACIÓN DIAGNÓSTICO-SEXO

			Sexo		Total
			Mujer	Varón	
Diagnóstico	Enfermedad de Bowen	N	37	25	62
		%	60	40	100
	Carcinoma escamoso	N	65	99	164
		%	39,6	60,4	100
Total		N	102	124	226
		%	45,1	54,9	100

Por otro lado, los pacientes con enfermedad de Bowen (mediana, 75 años) resultaron ser más jóvenes que los pacientes con CECPI (mediana, 80 años) (Test U Mann-Whitney; p = 0,022) (Figura 3).

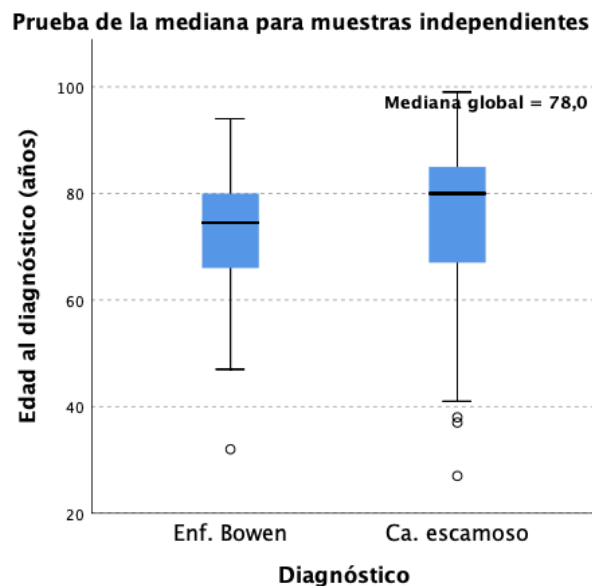


Figura 3.- Comparación de medianas entre enfermedad de Bowen y CECPI.

Atendiendo a la localización de las lesiones, la enfermedad de Bowen resultó ser más frecuente en extremidades (43% de los casos), mientras que el CECPI predominó en otras localizaciones (74% de los casos) (Test Chi²; p= 0,019) (Tabla 4).

TABLA 4.- DIAGNÓSTICO-LOCALIZACIÓN EN EXTREMIDADES

			Localización en extremidades		Total
			No	Sí	
Diagnóstico	Enfermedad de Bowen	N	32	24	56
		%	57,1	42,9	100
	Carcinoma escamoso	N	119	42	161
		%	73,9	26,1	100
Total		N	151	66	217
		%	69,6	30,4	100

OBJETIVO II. Características epidemiológicas y anatomopatológicas de pacientes con CECPI

Se registraron 164 casos de pacientes con CECPI. La edad media al diagnóstico fue de 75 años, con una desviación estándar de ± 14 años (Figura 4). Este parámetro no siguió una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov; $p < 0,001$).

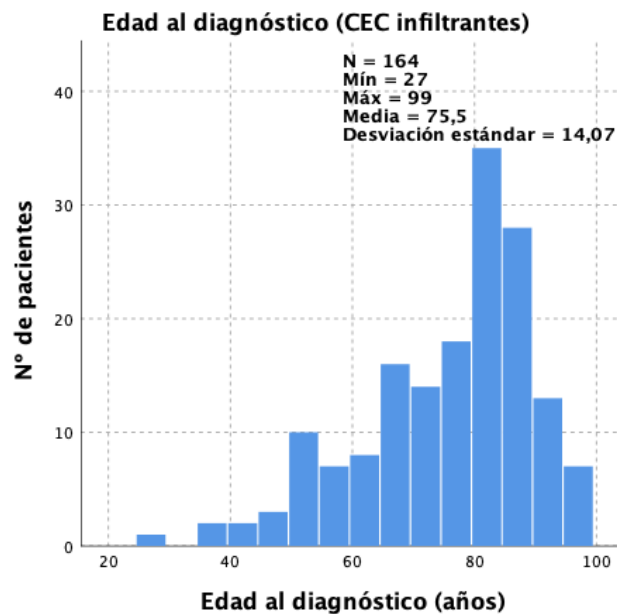


Figura 4.- Distribución de la edad al diagnóstico de CECPI.

Las medianas de edad al diagnóstico fueron 82 años y 81 años, para mujeres y varones respectivamente ($p > 0,05$) (Figura 5).

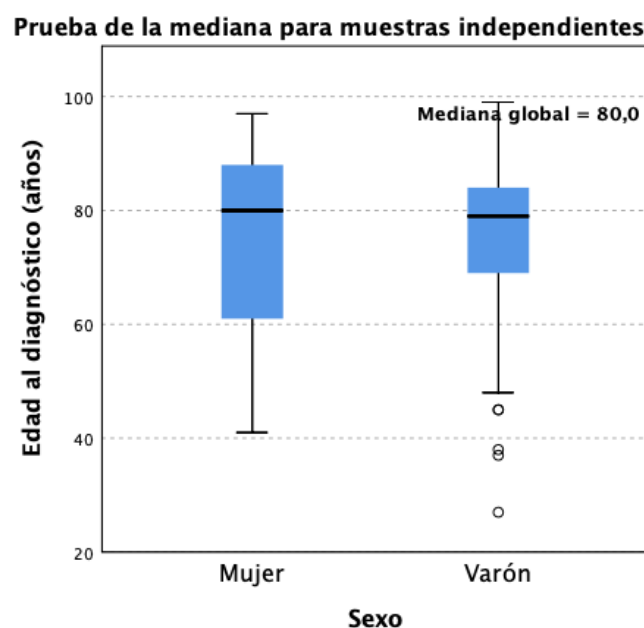


Figura 5.- Mediana de edades para cada sexo de CECPI.

De los 164 casos de CEC primario infiltrante, se pudo recopilar su localización en 161 de ellos (98%). La distribución detallada se muestra en la Tabla 5, siendo la más frecuente la cara. El 2% de los tumores se localizó en la región perineal.

TABLA 5.- LOCALIZACIÓN ESPECÍFICA

Válidos	Frecuencia	Porcentaje válido
<i>Cara</i>	33	20,5
<i>Cuero cabelludo</i>	28	17,4
<i>EE.II.</i>	16	9,9
<i>Manos</i>	14	8,7
<i>Nariz</i>	11	6,8
<i>Orejas</i>	11	6,8
<i>EE.SS.</i>	11	6,8
<i>Tronco anterior</i>	11	6,8
<i>Cuello</i>	9	5,6
<i>Tronco posterior</i>	6	3,7
<i>Labio</i>	5	3,1
<i>Perineal</i>	3	1,9
<i>Párpado</i>	2	1,2
<i>Pies</i>	1	0,6
Total	161	100

De los 164 casos de CEC primarios, la información en cuanto al diámetro figuró en la historia de 102 (62%) de ellos. La media del diámetro mayor fue de 1,6 cm (desviación

estándar $\pm 1,1$ cm). El tamaño mínimo de las lesiones fue de 0,2 cm; el mayor fue de 6,0 cm. La mediana fue de 1,3 cm (IQR= 0,9-2,0 cm).

Como se puede apreciar en la figura 6, parece existir cierta relación entre el diámetro del tumor y la edad del paciente: a mayor edad, mayor diámetro.

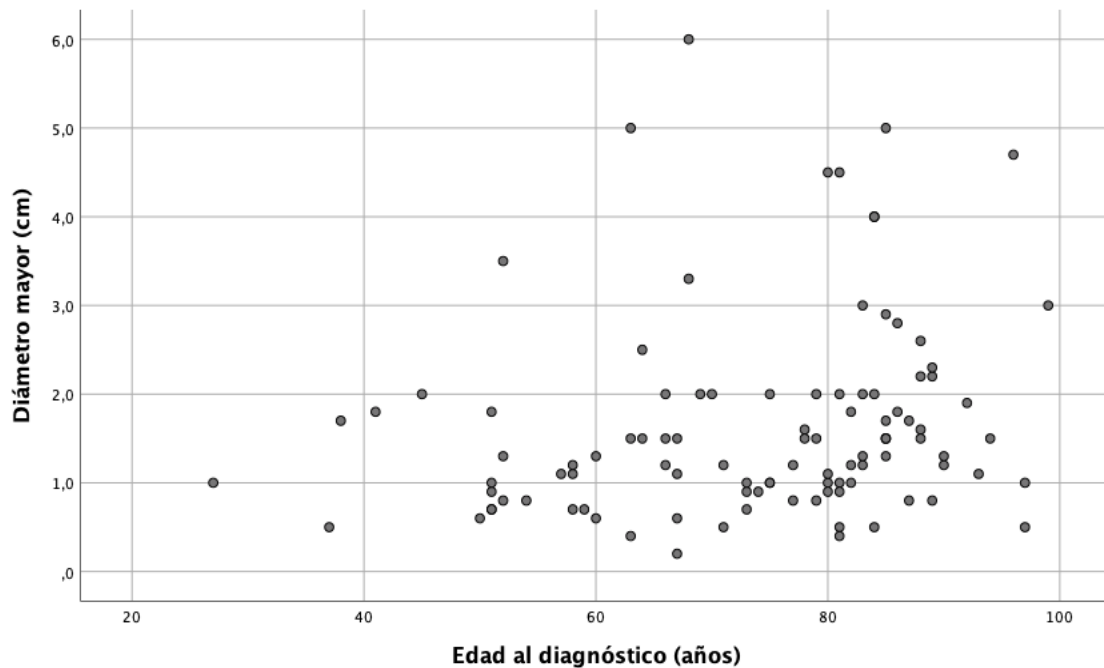


Figura 6.- Correlación entre edad al diagnóstico y diámetro mayor de CECPI.

El test de Pearson evidencia que la correlación que se intuye en el diagrama de puntos existe ($p=0,049$) pero es escasa (coeficiente de correlación 0,2).

Atendiendo al grado de diferenciación de los tumores, se recogieron 117 datos del total de 164 CEC primarios (71%). La mayor parte de los CECPI mostró un grado de diferenciación alto (57%) (Tabla 6).

TABLA 6.- GRADOS DE DIFERENCIACIÓN

Grados	Frecuencia	Porcentaje válido
<i>Pobre</i>	9	7,7
<i>Moderada</i>	41	35,0
<i>Buena</i>	67	57,3
Total	117	100

Las frecuencias de otras características anatomopatológicas fundamentales de la serie se enumeran en la Tabla 7.

TABLA 7.- CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

Hallazgo anatomopatológico	Frecuencia (%)
Infiltración vascular	1,5
Infiltración perineural	4,3
Variante acantolítica	4,3
Variante sarcomatoide	2,4

En cuanto a la afectación de márgenes de resección quirúrgicos, se pudieron recopilar los datos de 152 casos (93%). 123 de ellos contaban con márgenes libres (81%), mientras que en los 29 restantes, el CECPI alcanzó el margen quirúrgico (19%).

OBJETIVO III. Estudio de factores de riesgo de recidiva o metástasis por localización y tamaño del CECPI

La Figura 7 ilustra la distribución de los CECPI según las categorías propuestas por la NCCN.

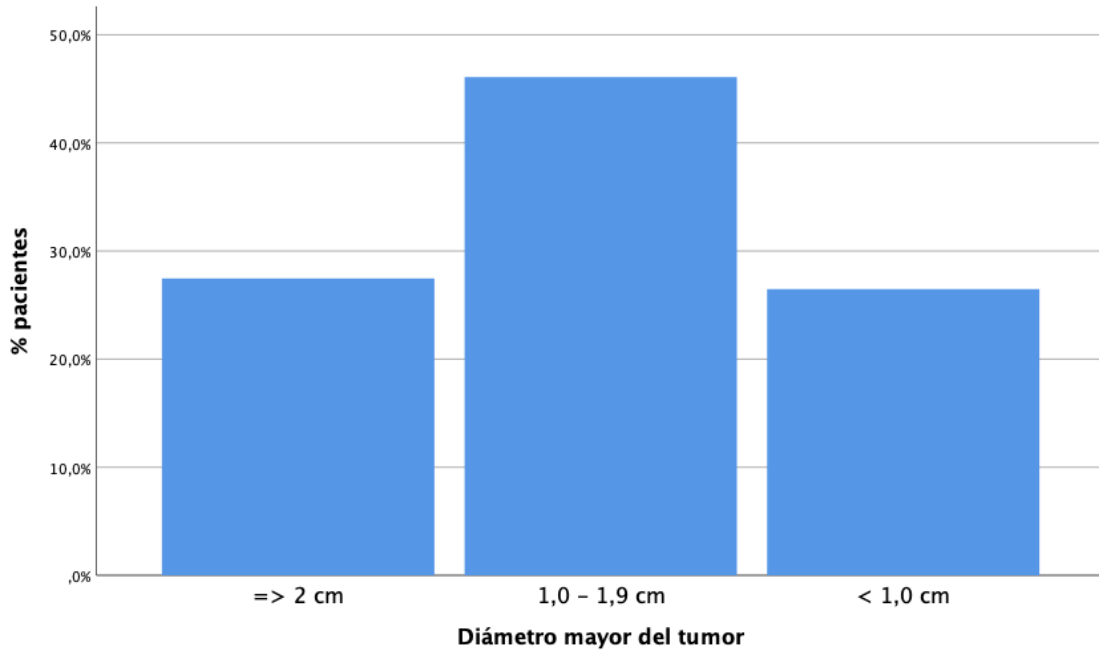


Figura 7.- Distribución de CECPI según categorías de NCCN.

Por otro lado, en 153 casos de CECPI se pudo establecer que la localización del tumor estudiado correspondió a una de las tres zonas de riesgo según la NCCN. La Tabla 8 detalla su distribución.

TABLA 8.- LOCALIZACIÓN NCCN

Válidos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Área H	57	37,3	37,3
Área M	63	41,2	78,4
Área L	33	21,6	100
Total	153	100	

Según los criterios de la NCCN, del total de 164 casos de CECPI, 57 de ellos (34,8%) fueron de elevado riesgo ($L \geq 20$ mm; $M \geq 10$ mm; H), mientras que los 107 restantes (65,2%) fueron de bajo riesgo ($L < 20$ mm; $M < 10$ mm; no H) (Tabla 9).

**TABLA 9.- RIESGO DE RECIDIVA O METÁSTASIS
SEGÚN LOCALIZACIÓN Y DIÁMETRO**

Válidos	Frecuencia	Porcentaje
Bajo	107	65,2
Alto	57	34,8
Total	164	100

OBJETIVO IV. Análisis de evolución de enfermedad en pacientes con CECPI

En este apartado la unidad de análisis es el paciente. Se incluirán los 134 pacientes a los que correspondieron los 164 CECPI.

La Figura 8 describe el periodo de seguimiento de los pacientes. Su mediana fue 59 meses (IQR 26-65 meses).

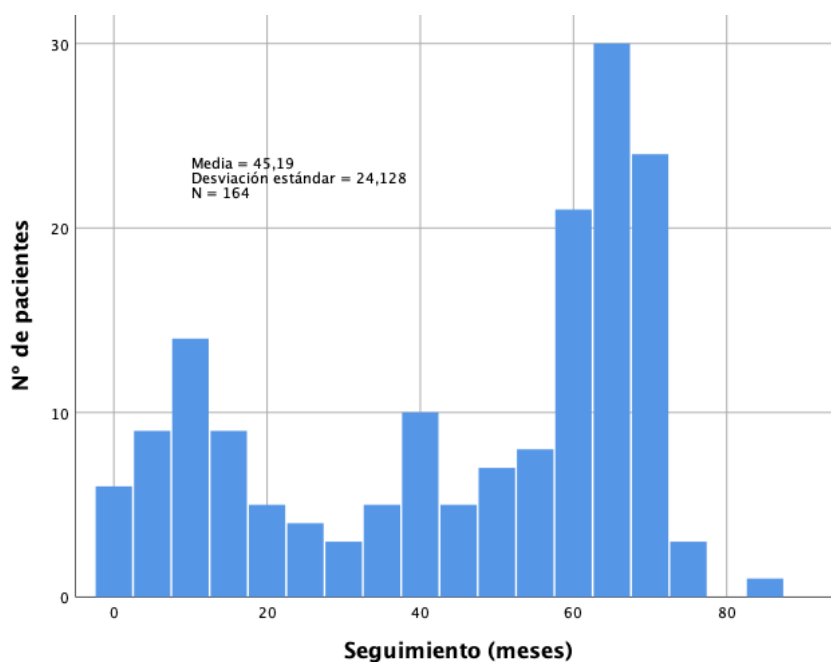


Figura 8.- Distribución de la duración del seguimiento de los pacientes.

En estos 134 pacientes, se produjo la recidiva del tumor en 5 casos (3,7%). Ninguno de los pacientes en los que se consiguieron bordes quirúrgicos libres de enfermedad, recidivó. Por el contrario, 5 de los 34 bordes (13%) mostraron enfermedad.

TABLA 10.- TASA DE PROGRESIÓN POR AÑOS

Seguimiento (años)	Pacientes con progresión extracutánea (%)
1	97
2	97
3	96
4	96
5	96

En el momento del cierre de estudio, 4 pacientes (3%) habían fallecido a causa de la progresión del CECPI. La tasa supervivencia específica los 5 años fue del 97%. La Tabla 11 muestra la tasa de supervivencia específica por años. La supervivencia específica media estimada fue de 81 meses (CI 95% 79-83) (test Kaplan-Meier).

TABLA 11.- TASA DE SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR AÑOS

Seguimiento (meses)	Pacientes que sobreviven al final del intervalo (%)
0	98
12	98
24	97
36	97
48	97

Al cierre de estudio, 41 pacientes (30,6%) habían fallecido. La mediana estimada de la supervivencia global media fue 70 meses (CI 95% 68-73 meses). La tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 60%. La Tabla 12 muestra la tasa de supervivencia global por años.

TABLA 12.- TASA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL POR AÑOS

Seguimiento (meses)	Pacientes que sobreviven al final del intervalo (%)
0	92
12	85
24	81
36	76
48	68

La Figura 9 ilustra las curvas de Kaplan-Meier para el tiempo a progresión extracutánea de la enfermedad, supervivencia específica y supervivencia global.

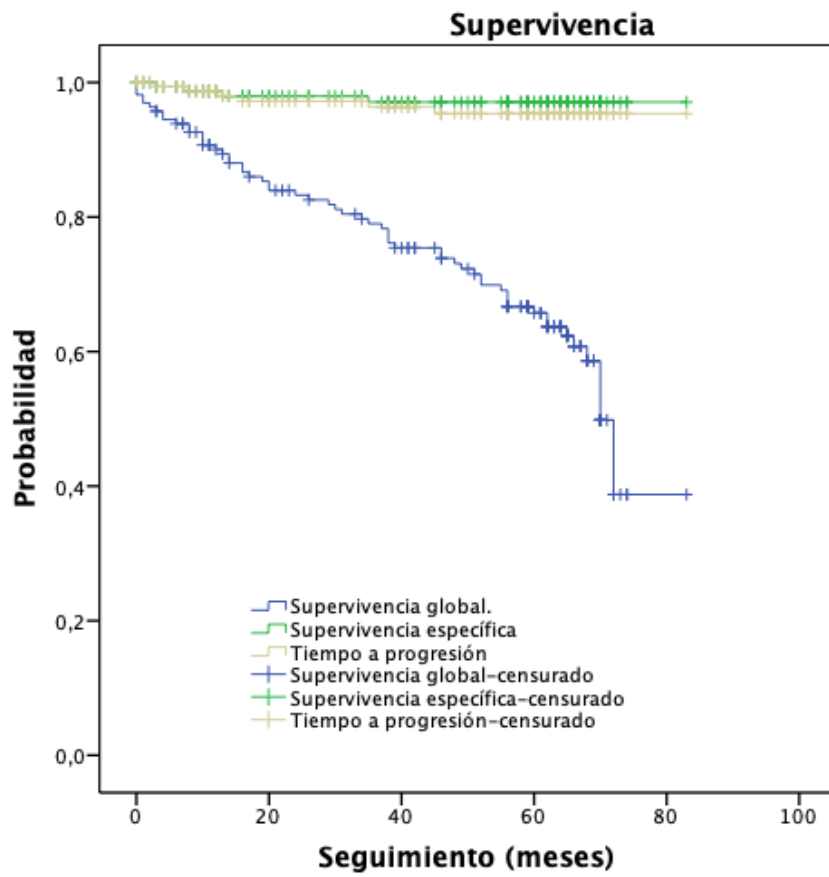


Figura 9.- Curvas de Kaplan-Meier para progresión y supervivencias global y específica.

Discusión

A lo largo del año 2014, se diagnosticaron 226 pacientes con CEC en el Área Sanitaria Sur de Santa Cruz de Tenerife. Teniendo en cuenta que dicho Área incluye aproximadamente medio millón de habitantes, se puede deducir de forma grosera que la incidencia de la enfermedad es aproximadamente 45/100.000 habitantes/año. Al revisar la literatura, se observó que la incidencia global del carcinoma escamoso es ligeramente inferior a lo obtenido en este estudio, resultando ser de 38 (CI 95% 30-46/100.000 habitantes/año, según un metaanálisis recogido por *A. Tejera-Vaquerizo et al.*⁽¹⁾. No obstante, hay que considerar que en realidad nuestra Área Sanitaria comprende un población flotante significativa con lo cual el resultado real del cociente debería ser algo inferior aproximándose a la estimación de *Tejera-Vaquerizo et al.* El servicio del CHUNSC que más diagnosticó a estos pacientes fue Dermatología, abarcando más de la mitad de los pacientes (56%).

Durante 2014 prácticamente el 16% de los pacientes de esta serie fue diagnosticado de más de un carcinoma escamoso. En general se sabe que son numerosos los pacientes que a lo largo de su seguimiento desarrollan varios tumores: 73% de pacientes en el estudio de *C. Schmults et al.* en 2013⁽¹⁶⁾ y el 63% de la serie de *Brougham*⁽⁷⁾. Nuestro estudio no fue diseñado para recoger otros tumores desarrollados a lo largo de la vida de los pacientes, pero si en un solo año el 16% presentó más de una carcinoma escamoso, con seguridad a lo largo de varios años de seguimiento la cifra se aproximará a estudios previos. En el futuro, nuevos trabajos sobre la serie aquí presentada nos permitirán dilucidar este punto.

En la serie estudiada el carcinoma escamoso se dio con mayor frecuencia en varones (55%), coincidiendo con lo comunicado en la literatura^(7,10,12,14,16). La edad mediana al diagnóstico en nuestros pacientes fue de 75 años. En las publicaciones relevantes se constata que hasta el 80% de los pacientes tiene más de 60 años al diagnóstico^(5,7,10,11,14,16,17). Entre nuestros pacientes no se encontraron diferencias significativas en la edad al diagnóstico entre mujeres y varones (80 y 75 años, respectivamente) en el momento del diagnóstico.

En nuestro medio hemos observado una mayor incidencia del CECPI (73%) en comparación con la EB (27%). El CECPI fue más frecuente en varones (60% de los CECPI), mientras que la EB lo fue en mujeres (60% de las EB). En la literatura, en cambio, se menciona que la EB predomina en varones⁽¹⁰⁾. En un estudio de 299 pacientes con EB (*A. Drake, H. Walling*), el 64,5% de ellos eran varones, mientras que el 34,5% restante eran mujeres⁽²³⁾. En nuestra serie, los pacientes con EB resultaron ser más jóvenes que los pacientes con CECPI (medianas de edad de 75 y 80 años, respectivamente). No hemos encontrado en la literatura datos referentes a esta cuestión.

Atendiendo a la localización, en el trabajo aquí presentado, la EB fue más frecuente en las extremidades, mientras que el CECPI lo fue en otras localizaciones. Nuestros resultados coinciden con los comunicados en otros trabajos, donde las regiones corporales más afectadas son las expuestas a la radiación solar, tales como la cabeza y el cuello, así como los miembros inferiores; estos últimos son, concretamente, la localización más frecuentemente afectada en las mujeres⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, el CECPI, tal y como se puede observar en la literatura, es más frecuente en cabeza y cuello^(6,7,9,10,16). En el artículo de *C. Schmults et al.*, de 1832 casos de CECPI, 526 (28,7%) se localizaron en cabeza y cuello, excluyendo oreja y sien⁽¹⁶⁾; además, según refieren *A. Stratigos et al.* en su estudio, en las mujeres, la localización predominante son los miembros superiores⁽⁶⁾.

La mediana de edad global al diagnóstico de CECPI resultó ser de 80 años. En series previamente publicadas, este dato fue considerablemente inferior, oscilando entre los 71-74 años, pero nunca superiores a este último^(7,16,25,28). Desconocemos las causas de esta mayor edad al diagnóstico entre nuestros pacientes pero el fenotipo más pigmentado observado en pacientes de ascendencia canaria podría jugar cierto papel⁽²⁰⁾.

Entre nuestros pacientes, la localización más frecuente fue la extremidad cefálica (61,4%), coincidiendo con los resultados de la literatura^(6,7,9,16). No obstante, en nuestra serie la afectación perineal fue de un 2%, seis veces superior al 0,3% obtenido en el estudio de *C. Schmults et al.*⁽¹⁶⁾.

Atendiendo al tamaño del tumor en los pacientes aquí analizados, la mediana del diámetro fue 1,3 cm (IQR 0,9-2,0 cm), similares a los referidos en un análisis de los factores pronósticos de este tumor en 615 pacientes realizado por *K. Brantsch et al.* Dichos autores comunicaron una mediana de 1,5 cm aunque con un IQR de 0,05-15,00 cm⁽²⁵⁾. Se aprecian variaciones con respecto a otras series como la de *Brougham et al.*, donde la mediana fue de 0,9 cm (IQR = 0,1-12,0 cm)⁽⁷⁾. En cambio, en otro estudio realizado por *P. Karia et al.* que comparaba la clasificación AJCC-7 con la más reciente AJCC-8, la media del tamaño de la lesión era exactamente la mitad (0,8 cm)⁽²⁸⁾. No obstante, en la práctica totalidad de los trabajos previos al respecto, la mayoría de los tumores muestra un diámetro inferior a 2 cm^(16,23). Aunque no hemos hallado comentarios en este sentido, entre nuestros pacientes hemos observado que el diámetro de los tumores en el momento del diagnóstico guarda una relación proporcional con la edad de los pacientes. Cierta abandono en edades avanzadas podría justificar una consulta tardía a Atención Primaria.

La mayor parte de los CECPI muestran una diferenciación alta o moderada⁽³¹⁾. En el trabajo actual, el 57% de los CECPI alcanzó un alto grado de diferenciación. Es un resultado muy similar al de Karia et al., donde el 59% de 680 tumores fue también de alto grado de diferenciación⁽²⁹⁾. Otros estudios comunican también porcentajes en torno al 47%⁽⁷⁾. Un menor grado de diferenciación se asocia a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad^(5,6,32,7-11,16,25,29).

En la serie actual, se evidenció infiltración angiolinfática en el 1,5%. Los resultados publicados en referencia a la existencia de este tipo de infiltración adolecen de una gran variabilidad oscilando entre 0,8%⁽⁴⁾ y el 15,5%⁽³⁰⁾. Lo que parece concluirse de forma definitiva es que esta característica se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad^(5-7,9,10,16,25), con un *hazard ratio* de 8,03 (CI 95% 3,88-16,62) para desarrollo de metástasis a distancia^(5,7) y de 2,1 (CI 95% 0,3-15,3) de muerte específica por el tumor⁽¹⁶⁾.

En el 4,3% de los tumores analizados en este trabajo se identificó infiltración perineural. Al igual que ocurría con la infiltración angiolinfática, la presencia de infiltración perineural se asocia significativamente con un peor pronóstico^(5-11,16,29,32). Se le atribuye un *hazard ratio* de 19,3 (CI 95% 9,69-38,44)⁽⁷⁾ para el desarrollo de enfermedad a distancia. De forma global, la infiltración perineural se observa en el 4,6-15% de los

casos^(4,9,30,32). En general, se evidencia en un 2-6% de los casos de cáncer cutáneo no melanoma⁽¹⁸⁾.

El 4,3% de los tumores incluidos en el presente trabajo correspondieron a la variante acantolítica⁽³¹⁾, porcentaje que concuerda con los datos que aporta la literatura. Esta variante se aprecia en menos del 5% de los casos⁽³¹⁾. Concretamente, *Stratigos et al.*⁽⁶⁾ lo observaron en el 2-4% de sus casos. Un 2,4% de los CECPI estudiados se correspondían con la variante sarcomatoide (carcinoma escamoso de células fusiformes)⁽³¹⁾. Esta variante parece ser más frecuente en pacientes de edad avanzada y también se relaciona con un peor pronóstico de la enfermedad^(5,9). El escaso número de representantes en nuestra serie no nos permite hacer un análisis profundo de sus características.

En el 81% de los casos analizados en el presente estudio se consiguieron márgenes quirúrgicos libres de tumor. En un grupo de seis estudios con 241 pacientes, de los cuales se intervinieron quirúrgicamente 141, se comunicó la información de los márgenes en 115 de ellos. Se obtuvieron márgenes libres en un 50% de los casos, márgenes afectados en un 38% y márgenes inferiores a 5 mm en un 11%⁽²⁹⁾. La persistencia de tumor en los márgenes quirúrgicos se asocia a recurrencias del tumor en más del 50% de los casos⁽⁵⁾.

En la literatura se determina que los CECPI de más de 2 cm de diámetro mayor están asociados a un peor pronóstico, en términos de progresión de la enfermedad y de supervivencia específica^(15,16,18,25); la probabilidad de recidiva local y de metástasis, en estos casos, se multiplica por 3 y por 6, respectivamente⁽¹⁵⁾. En nuestro trabajo, menos de un tercio de los CECPI tenían un diámetro mayor o igual a 2 cm, estando formado el grueso de los casos por tumores de bajo riesgo, de menos de 2 cm de diámetro.

Dentro de las áreas de riesgo, la más frecuentemente afectada fue el área M (41,2%), que engloba mejillas, frente, *scalp*, cuello y región pretibial^(3,10). *N. Brougham et al.* le atribuyen a esta localización un riesgo de desarrollo de metástasis de 4,32 (CI 95% 1,59-11,71) para la mejilla; 3,01 (CI 95% 0,92-9,88) para la frente; 4,85 (CI 95% 1,68-13,95) para el *scalp*; y 2,94 (0,79-10,96) para el cuello⁽⁷⁾.

Los criterios propuestos por la NCCN⁽¹⁸⁾ para determinar un mayor riesgo de recidiva o metástasis del tumor basados exclusivamente en la clínica del tumor, combinan su

diámetro y su localización. Atendiendo a ellos, prácticamente un tercio de los casos a los que se enfrenta el clínico en el momento de intervenir terapéuticamente son tumores de alto riesgo. Este porcentaje se incrementará con seguridad al recibir el informe anatomopatológico (grado de diferenciación, existencia de infiltración perineural, etc.) o al revisar otros aspectos de la historia clínica del paciente (inmunodepresión, etc...). Por lo tanto, la ejecución de una técnica quirúrgica adecuada en cada caso es básica para una evolución favorable de los pacientes.

La mediana del seguimiento los pacientes incluidos en este estudio fue de 59 meses (IQR 26-65 meses). Este periodo de seguimiento se encuentra en consonancia con el comunicado en numerosas publicaciones en las que oscila entre 43 y 71 meses^(7,23,25).

Los pacientes del Área Sanitaria Sur de Santa Cruz de Tenerife desarrollaron recidiva (recaída en el lecho del tumor primario) en un 3,7%. Esta cifra se ajusta en gran medida a la observada en la literatura que apunta de forma global al 4%^(5,16,23,25). Esta tasa de recidiva se asocia a tumores de riesgo elevado^(6-11,29). *A. Drake, H. Walling* mencionan que en inmunocomprometidos, la tasa de recurrencia es mayor, llegando al 9%⁽²³⁾. *C. Potenza et al.* recalcan que la tasa de recurrencia depende también del tipo de tratamiento aplicado, registrándose un 3% al realizar una microcirugía de Mohs frente al 8% al realizar una cirugía convencional⁽¹¹⁾. *P. Karia et al.* comentan que la recurrencia local en pacientes con invasión perineural es del 37%⁽²⁹⁾. Nuestro estudio no fue diseñado para valorar estos puntos, a los que se les dedicará atención especial en el futuro.

El porcentaje de progresión ganglionar obtenido en este estudio fue del 3,7%. Y el 2,2% de los pacientes desarrolló metástasis viscerales. En la literatura se señala que, por lo general, el riesgo de metástasis por CECPI no supera el 2-5% a los 5 años^(6,15), observándose resultados muy similares a los nuestros en otros estudios^(7,9,16,25). De ese porcentaje de metástasis, aproximadamente el 85% serán ganglionares^(6,7). En los pacientes de alto riesgo, concretamente aquellos en los que la enfermedad desarrolla invasión perineural, el riesgo de desarrollar metástasis ganglionares se eleva al 6%⁽²⁹⁾. La tasa de progresión extracutánea a los 5 años en nuestros pacientes resultó ser del 96%.

La tasa de fallecimiento específico por CECPI en nuestra serie fue un 3%. Los datos sobre la tasa de fallecimiento específico que aporta la literatura la sitúan en torno al 2%^(9,15,16).

En el trabajo de *P. Karia et al.*, la cifra de fallecimiento específico se disparó al 27%, al tratarse de pacientes de alto riesgo con infiltración perineural⁽²⁹⁾. En el trabajo actual, la tasa de supervivencia específica a los 5 años fue del 97%. En la literatura se apuntan cifras muy aproximadas, en torno a 95-98% (*C. Schmults et al.*). Los resultados obtenidos por *P. Karia et al.* en pacientes de alto riesgo con invasión perineural muestran una disminución considerable de la tasa de supervivencia específica, siendo a los 5 años de un 64-75% (media del 70%)⁽²⁹⁾.

Frente a al 3% de SVE alcanzada por nuestros pacientes, aproximadamente un tercio de ellos (31%) falleció, ya fuera por el tumor o por otras causas. *C. Schmults et al.* señalan que la tasa global de fallecimiento de los 985 pacientes que analizaron fue del 29%, muy similar a la nuestra⁽¹⁶⁾. La tasa de supervivencia global a los 5 años observada en este trabajo fue del 60%. *C. Schmults et al.* publicaron una tasa de supervivencia global a los 5 años inferior al 70%⁽¹⁶⁾. En el estudio de *P. Karia et al.* en pacientes de alto riesgo, pese a la disminución importante en la SVE, la tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 66%⁽²⁹⁾. Es llamativo en este último trabajo cómo la supervivencia específica se ve muy mermada al tratarse de pacientes con CECPI de alto riesgo pero la supervivencia global se ajusta a la comunicada por otras series. Es decir, una vez fallecidos los pacientes por el CECPI parece que los pacientes se comportan de forma muy homogénea ante otros eventos vitales.

Hasta donde sabemos, este es el primer trabajo que revisa sistemáticamente una cohorte de pacientes con carcinoma escamoso cutáneo en la Comunidad Autónoma de Canarias. Aunque quedan muchos aspectos por analizar, este primer trabajo aporta una información importante acerca del volumen asistencial que los pacientes con esta enfermedad suponen para el Servicio Canario de Salud. Esto permitirá optimizar la asistencia a los mismo. Al mismo tiempo, nos permite conocer que los resultados de la asistencia actual se encuentran en consonancia con los obtenidos en centros de referencia mundiales.

Conclusiones

Entre los 226 pacientes diagnosticados de CEC primario en el Área de Salud Sur de Santa Cruz de Tenerife resultó ser más frecuente el CECPI que la EB. El CEC primario se dio más en varones y en mayores de 75 años, pero la EB fue más frecuente en mujeres y se diagnosticó a una edad más temprana. Las localizaciones más afectadas por ambos tipos fueron las fotoexpuestas. Un porcentaje importante de pacientes desarrolla más de un tumor, incluso en el mismo año del diagnóstico.

Aunque la mediana de edad al diagnóstico de CECPI en nuestros pacientes parece más avanzada que la referida en otros trabajos, el resto de las características clínicas y anatomopatológicas de pacientes y tumores concuerdan con lo descrito en la literatura. Adicionalmente, hemos constatado la existencia de una relación proporcional entre el diámetro del tumor y la edad del paciente.

Atendiendo a los factores de riesgo para recidiva o progresión de la enfermedad propuestos por la NCCN simplemente atendiendo al tamaño del tumor y a su localización hemos comprobado que prácticamente un tercio de nuestros pacientes presentan tumores de alto riesgo.

La evolución de nuestros pacientes, atendiendo a los datos de progresión, supervivencia específica y supervivencia global concuerdan de forma muy ajustada con los publicados anteriormente.

Qué he aprendido durante el TFG

La elaboración de este proyecto de Trabajo de Fin de Grado ha sido de gran utilidad en lo referente a aprender nuevos conceptos, así como también para recordar otros muchos que habían caído en el olvido con el paso de los años.

Los parámetros estadísticos que se detallaron aquí, en un principio resultaron un tanto complicados de interpretar, ya que la asignatura de Estadística se impartió en el primer año de carrera y no recordaba muchos de ellos. Pero, una vez repasados los aspectos más relevantes, no supuso mayor problema.

Por otro lado, este trabajo supuso un auténtico reto, por el hecho de no haber demasiada cantidad de datos en la literatura en comparación con otras neoplasias cutáneas, como el carcinoma basocelular o el melanoma maligno.

Para finalizar, lo más destacado de todo este trabajo fue aprender nuevas habilidades y mejorar las previas en cuanto a la recopilación de datos de pacientes y la búsqueda de referencias bibliográficas. Este aspecto lo considero el más relevante, debido sobre todo a la proyección docente e investigadora que tiene esta carrera tan especial que es la Medicina.

Bibliografía

1. Tejera-vaquerizo A, Descalzo-gallego MA, Otero-rivas MM. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España : revisión sistemática y metaanálisis. 2016;107(4).
2. Tagliabue E, Fargnoli MC, Gandini S, Maisonneuve P, Liu F, Kayser M, et al. MC1R gene variants and non-melanoma skin cancer: A pooled-analysis from the M-SKIP project. *Br J Cancer*. 2015;113(2):354–63.
3. Parekh V, Seykora JT. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Clin Lab Med* [Internet]. 2017;37(3):503–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2017.06.003>
4. Souza FM De, Rodrigues M, Netto M, Do E, Valenga R. Cell Carcinoma From 2002 To 2011 in a Pathology Laboratory in the Region. 2017;92(1):81–5.
5. Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(5):491–508.
6. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvey J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51(14):1989–2007.
7. Brougham NDLS, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol*. 2012;106(7):811–5.
8. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018;78(2):237–47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.059>
9. Motaparathi K, Kapil JP, Velazquez EF. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(4):171–94.
10. Lonsdorf AS, Hadaschik EN. Squamous Cell Carcinoma and Keratoacanthoma. In: S K, M A, AL B, AH E, DJ M, AJ M, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. McGraw-Hill; 2019. p. 1901–19.

11. Potenza C, Bernardini N, Balduzzi V, Losco L, Mambrin A, Marchesiello A, et al. A review of the literature of surgical and nonsurgical treatments of invasive squamous cells carcinoma. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
12. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1069–80.
13. Bielsa I, Soria X, Esteve M, Ferrándiz C. Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area. *Br J Dermatol*. 2009;161(6):1341–6.
14. Bentzen J, Kjellberg J, Thorgaard C, Engholm G, Phillip A, Storm HH. Costs of illness for melanoma and nonmelanoma skin cancer in Denmark. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(6):569–76.
15. Cañueto J, Tejera-Vaquerizo A, Redondo P, Botella-Estrada R, Puig S, Sanmartin O. Revisión de los términos que definen un carcinoma epidermoide cutáneo asociado a mal pronóstico. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(4).
16. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: A 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatology*. 2013;149(5):541–7.
17. Andersson EM, Paoli J, Wastensson G. Incidence of cutaneous squamous cell carcinoma in coastal and inland areas of Western Sweden. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2011;35(6):e69–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2011.05.006>
18. Nccn. Squamous cell skin cancer Version 1.2016. *Medlin Med Encycl* [Internet]. 2016; Available from: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000829.htm>
19. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31:5–7.
20. de-misa RF, Pérez-méndez LI, Hernández-jiménez JG, Del Cristo Rodríguez M, Vilar MC, Suárez J, et al. Main pigmentary features and melanocortin 1 receptor (MC1R) gene polymorphisms in the population of the Canary Islands. *Int J Dermatol*. 2008;47(8):806–11.
21. Castelo B, Viñal D, Maseda R, Ostios L, Sánchez D, García-Salvatierra B, et al. Epidemiology and natural history of cutaneous squamous cell carcinoma in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients: 20 years' experience of a reference centre in Spain. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2019;21(11):1573–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02073-3>

22. Aceituno-Madera P, Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S, Serrano-Ortega S. Evolución de la incidencia del cáncer de piel en el período 1978–2002. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(1):39–46.
23. Drake AL, Walling HW. Variations in presentation of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) in immunocompromised patients. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(1):68–71.
24. Glover MT, Deeks JJ, Raftery MJ, Cunningham J, Leigh IM. Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Lancet*. 1997;349(9049):398.
25. 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(8):713–20.
26. Heptt M V., Schlager G, Berking C. Epithelial Precancerous Lesions. In: S K, M A, AL B, AH E, DJ M, AJ M, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. McGraw-Hill; 2019. p. 1857–83.
27. Schwab M. Bowen Disease. *Encycl Cancer*. 2015;1–1.
28. Karia PS, Morgan FC, Califano JA, Schmults CD. Comparison of tumor classifications for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck in the 7th vs 8th edition of the AJCC cancer staging manual. *JAMA Dermatology*. 2018;154(2):175–81.
29. Karia PS, Morgan FC, Ruiz ES, Schmults CD. Clinical and incidental perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma a systematic review and pooled analysis of outcomes data. *JAMA Dermatology*. 2017;153(8):781–8.
30. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):759–65.
31. Murphy GF, Beer TW, Cerio R, Kao GF, Nagore E PM. Squamous cell carcinoma. In: Elder D, Massi D, Scoyler R WR, editor. *WHO Classification of Skin Tumours*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2018. p. 35–45.
32. Morgado-Carrasco D, Bosch-Amate X, Fustà-Novell X, García-Herrera A. RF - Staging Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Challenges and Questions. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2020;111(3):261–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.07.016>