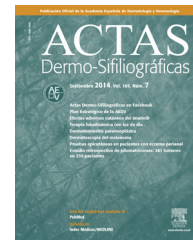




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Carcinoma epidermoide cutáneo: definición de sus características clínico-patológicas y factores de riesgo asociados en un estudio observacional de 118 pacientes



T. Díaz-Corpas^{a,*}, M. Morales-Suárez-Varela^b, N. Rausell Fontestad^c,
A. Fuertes Prósper^a, A. Marquina-Vila^a y E. Jordá-Cuevas^d

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

^b Unidad de Salud Pública, Higiene y Sanidad Ambiental, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universitat de València, CIBERESP: CIBER Epidemiología y Salud Pública, Valencia, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

Recibido el 25 de enero de 2015; aceptado el 5 de julio de 2015

Disponible en Internet el 11 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo; Factores de riesgo; Anciano; Tabaco

Resumen

Introducción y objetivo: En la última edición del manual de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) se modificó la estadificación para el carcinoma epidermoide cutáneo (CEC), introduciendo características tumorales de alto riesgo que definen el estadio tumoral (T), con el propósito de identificar aquellos tumores con mayor riesgo de metástasis. Nuestro objetivo fue definir las características asociadas al CEC que cumplía criterios de alto riesgo definidos por la AJCC para ser estadio T2.

Pacientes y método: Estudio observacional analítico tipo casos-casos de 18 meses donde se han incluido pacientes con diagnóstico de CEC. Se recogieron datos clínicos, antropométricos y tumorales. Para el análisis estadístico se ha utilizado la versión 18.0 del programa PASW Statistics (SPSS).

Resultados: El número total de pacientes incluidos fue 118. La edad media de la población fue de 77 años, con predominio del sexo masculino. Más del 70% de los CEC se presentaron en la región cefálica, y la mayoría fue ≤ 2 cm. La prevalencia de CEC T2 fue del 61,9%. Los factores de riesgo estadísticamente significativos asociados al CEC estadio T2 fueron: la edad (> 85 años, OR: 4,48), la localización en la cabeza y el cuello (OR 3,38), la presencia de elastosis solar en el tejido peritumoral (OR 2,08), la tasa de crecimiento más elevada ($> 1,5$ mm*sem⁻¹, OR: 5,73) y el grupo de mayor exposición tabáquica (> 20 años/paquete; OR: 3,63).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diaz.tan@gva.es (T. Díaz-Corpas).

KEYWORDS

High-risk squamous cell carcinoma;
Risk factors;
Elderly;
Smoking

Conclusiones: La edad avanzada, la localización en la cabeza y el cuello, la presencia de elastosis solar, la velocidad de crecimiento más elevada y la exposición tabáquica intensa son los factores de riesgo que se asociaron a la presencia de CEC estadio T2.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Squamous Cell Carcinoma: Clinical and Pathological Features and Associated Risk Factors in an Observational Study of 118 Patients

Abstract

Background and objective: In the latest edition of its cancer staging manual, the American Joint Committee on Cancer (AJCC) revised the criteria for staging squamous cell carcinoma (SCC) by introducing high-risk tumor features to define tumor stage (T) and help to identify tumors with a higher risk of metastasis. The aim of this study was to investigate the characteristics associated with SCC meeting the high-risk criteria defined by the AJCC for T2 lesions.

Patients and method: We performed a case-case observational study in which patients with SCC were included over a period of 18 months. We collected clinical, anthropometric, and tumor data, and analyzed these using PASW Statistics (SPSS) version 18.

Results: One-hundred eighteen patients, the majority of whom were men, were included. Mean age was 77 years. Over 70% of the tumors were located in the head region and a majority of tumors measured 2 cm or less. The prevalence of SCC T2 was 61.9%. The risk factors significantly associated with SCC T2 were an age of over 85 years (odds ratio [OR], 4.48), location in the head and neck region (OR, 3.38), presence of solar elastosis in the peritumoral tissue (OR, 2.08), a higher tumor growth rate ($> 1.5 \text{ mm} \cdot \text{wk}^{-1}$; OR, 5.73), and higher cumulative exposure to smoking (> 20 pack-years, OR, 3.63).

Conclusions: Advanced age, location in the head and neck region, presence of solar elastosis, high tumor growth rate, and high cumulative smoking exposure were all significantly associated with the presence of SCC T2.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

En global, el cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) es el cáncer más frecuente que afecta a individuos de piel blanca, y su incidencia está aumentando en todo el mundo¹⁻⁴. Respecto a los datos concretos del carcinoma epidermoide cutáneo (CEC), este incremento es especialmente importante en las últimas décadas, habiendo estudios publicados que cifran este aumento de incidencia entre el 3% y 10% por año. La tasa anual para el CEC en España de 72/100.000 habitantes para el sexo femenino, y de 100/100.000 habitantes para el masculino⁵. El CEC se origina de los queratinocitos epidérmicos y su etiología es multifactorial, interviniendo en su patogénesis como factor más importante la exposición a la radiación ultravioleta (UV, PUVA, cabinas de bronceado)⁶. Otros factores que intervienen favoreciendo la aparición y el desarrollo del CEC son la exposición a radiaciones ionizantes⁷, contacto con sustancias químicas como pesticidas, alquitrán, hidrocarburos policíclicos aromáticos y la exposición al arsénico⁸. Los pacientes inmunodeprimidos también presentan con mayor frecuencia CEC, y con comportamiento más agresivo y mayor poder metastatizante que la población general, cobrando especial importancia los trasplantados de órgano sólido, como corazón o riñón. La infección por el virus del papiloma humano (VPH) se ha relacionado con la patogenia del CEC, sobre todo el subtipo β , que es el que se relaciona con el CEC no localizado en la

mucosa, siendo su prevalencia mayor en los CEC de pacientes inmunodeprimidos⁹⁻¹¹. La existencia previa de lesión inflamatoria, dermatitis o heridas/úlceras crónicas de largo tiempo de evolución, y el haber tenido otro carcinoma cutáneo previo se consideran también factores de riesgo para el desarrollo de CEC.

En el año 2010 la AJCC incluyó en la séptima edición de su manual la última estadificación del carcinoma epidermoide cutáneo, tras incorporar novedades importantes respecto a la edición anterior, con el objetivo de proporcionar una mejor aproximación pronóstica y, por tanto, terapéutica¹²⁻¹⁴. Una modificación importante es que en esta edición separó el CEC del resto de CCNM, como el CBC y el carcinoma de células de Merkel. Respecto a las características tumorales, además del tamaño (> 2 cm), se han tenido en cuenta otros factores importantes como la profundidad de la lesión (superior a 2 mm), las estructuras en profundidad afectadas (nivel de Clark IV o superior), la localización en zonas de alto riesgo (pabellón auricular o mucosa labial) o el grado de diferenciación (pobremente diferenciado). Si un tumor cumple 2 o más de los criterios de «alto riesgo» pasaría a formar parte de una T superior del que le correspondería por el tamaño, y por lo tanto, tendría un peor pronóstico. No obstante, aunque con esta nueva edición se alcanza una mejor predicción del pronóstico, hay otros factores de alto riesgo que conllevan una mayor tasa de recidiva y metástasis, y que no están incluidos, como la invasión

linfovascular del tumor, la inmunosupresión del paciente, la existencia de lesiones previas en la zona y la aparición del tumor en otras localizaciones consideradas también de «alto riesgo» diferentes al labio y al pabellón auricular^{15,16}.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la prevalencia del CEC que cumplía criterios de «alto riesgo» según la AJCC en nuestra muestra poblacional, así como los factores que se asociaban a su presencia.

Pacientes y método

Se ha llevado a cabo un estudio con diseño observacional en el que se ha realizado un análisis de la información, concretamente un caso-control anidado. El comité de ética del centro hospitalario, tras valoración del proyecto, autorizó su realización en julio de 2012. El reclutamiento de los pacientes se ha realizado en el servicio de dermatología de dicho centro, durante un período de 18 meses de duración.

Los criterios de inclusión considerados fueron los siguientes: diagnóstico de CEC, pacientes mayores de 18 años de edad que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado, atendidos en el departamento de dermatología de un centro hospitalario español de la zona de levante-mediterráneo, que presentaba un área poblacional de 379.000 habitantes.

Se excluyeron aquellos pacientes que, aunque fueron diagnosticados de CEC, rechazaron firmar el consentimiento informado, fallecieron antes del tratamiento tumoral, diagnosticados o con sospecha clínica de cualquier síndrome genético relacionado con el desarrollo de neoplasias cutáneas, o si se produjo una recogida de las muestras de forma inadecuada o no válida para su procesamiento. No se incluyeron los CEC localizados en la mucosa genital.

A partir de la historia clínica previa y de la entrevista con el paciente durante la visita de inicio, se recogieron:

Datos clínicos

- Sexo y edad.
- Fotoexposición habitual: hemos considerado años de fotoexposición tanto ocupacional como recreacional, creando 3 grupos en función de la intensidad de la misma:
 - Leve: fotoexposición ocasional sobre todo recreacional, no mantenida.
 - Moderada: fotoexposición ocupacional inferior a 15 años o recreacional de menos de 3 h diarias, principalmente estival.
 - Intensa: fotoexposición diaria ocupacional mayor a 15 años o recreacional estival mayor de 3 h al día o recreacional mantenida.
- Fototipo por escala Fitzpatrick (I-VI).
- Tabaquismo: clasificación según la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) en función de la cantidad de cigarrillos/día y años de consumo. El cálculo es n.º de cigarrillos al día × años de hábito tabáquico/20, y se expresa en la unidad «años/paquete». Una cifra inferior a 10 años/paquete se considera leve, entre 10 y 20 años/paquete moderado, y más de 20 años/paquete grave.
- Consumo de alcohol (unidades/día) y de fármacos (n.º y tipo).

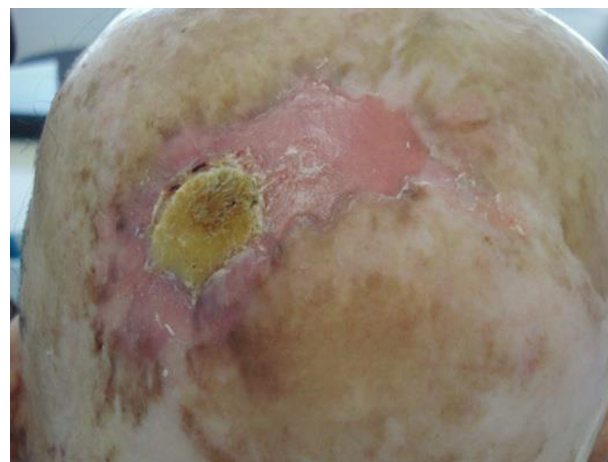


Figura 1 Carcinoma epidermoide en cuero cabelludo sobre quemadura en la infancia.

- Índice de masa corporal (kg/m²).
- Comorbilidades crónicas como dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades inflamatorias, etc.
- Inmunosupresión primaria o secundaria: trastornos hematológicos, toma de inmunosupresores, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, trasplantados, etc.
- Antecedentes de enfermedad dermatológica: queratosis actínicas, carcinoma epidermoide *in situ* tipo enfermedad de Bowen, CCNM.
- Contacto con carcinógenos como arsénico, productos alquitranados, radiaciones ionizantes.
- Existencia de lesiones cutáneas previas en la zona tumoral como úlceras crónicas, cicatrices por quemadura (fig. 1), queratosis actínicas o CCNM.
- Tiempo de evolución (meses) desde que el paciente evidenció la lesión hasta que fue extirpada.
- Localización tumoral: región centrorfacial, pabellones auriculares, mucosa labial, cuero cabelludo, cuello, espalda, tórax, abdomen, extremidades superiores, manos, extremidades inferiores, pies. En el estudio descriptivo se agruparon por áreas de alto riesgo consideradas por la AJCC, y en el estudio multivariante también por «cabeza y cuello» y «resto de localizaciones».

Características tumorales

- Características histológicas, determinadas por el estudio anatomopatológico del tumor. En todos los casos se ha aplicado el protocolo adaptado para el examen del carcinoma epidermoide cutáneo propuesto por la AJCC en la séptima edición de su manual, que incluye:

- Tamaño tumoral (cm).
- Profundidad tumoral (expresada en niveles de Clark y Breslow en mm).
- Presencia o no de invasión perineural o linfovascular.
- Diferenciación celular (figs. 2 y 3): bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado.

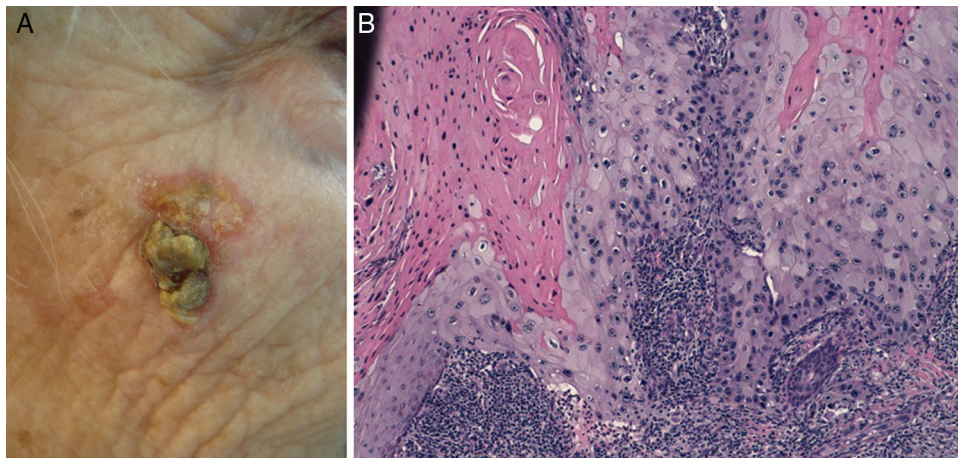


Figura 2 Imagen clínica de un CEC bien diferenciado en la región malar (A) e imagen histológica del mismo tumor (B) (hematoxilina-eosina $\times 10$).

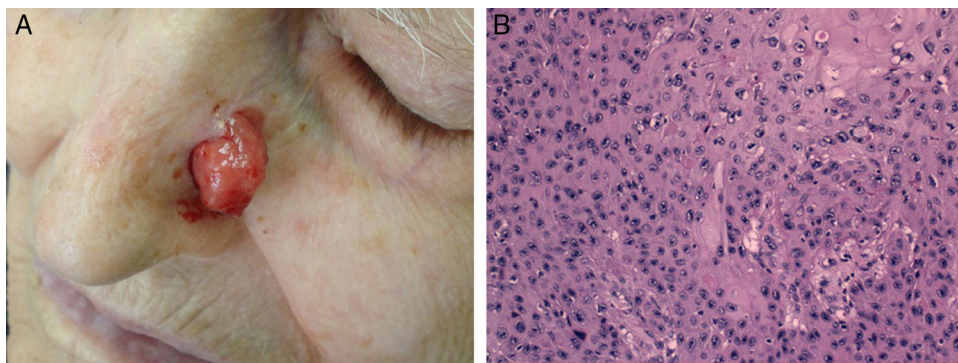


Figura 3 Imagen clínica de un CEC pobremente diferenciado en la pirámide nasal (A) e imagen histológica del mismo tumor (B) (hematoxilina-eosina $\times 20$).

- Mitosis ($n.^{\circ}/mm^2$), necrosis o neovascularización.
- Subtipo histológico: queratósico, nodular, ulcerado, verrucoso, aplanado, de células claras, varios (si coexistían varios subtipos en el mismo tumor), otros (no recogidos en este listado).
- Asociación en el tejido peritumoral: elastosis solar, carcinoma epidermoide *in situ*, cicatriz, queratosis actínica.
- Márgenes laterales y profundos libres de tumor tras la extirpación (mm).

Además, se consideró la tasa de crecimiento (TC) ($mm \cdot sem^{-1}$), que se calculó con la siguiente fórmula: $TC (mm \cdot sem^{-1}) = ET (mm) / T2 - T1$ (semanas).

- ET: espesor tumoral o Breslow, medido en mm.
- T1: momento en que el paciente se nota la lesión.
- T2: momento en que se extirpa la lesión.

En función de las características tumorales, se ha definido como carcinoma epidermoide de peor pronóstico o T2 aquel que ha cumplido con los criterios establecidos por la AJCC en la séptima edición de su manual¹³, es decir, tamaño > 2 cm (fig. 4) y/o al menos 2 de las siguientes características: localización en zonas de alto riesgo (pabellones auriculares o

labios [fig. 5]), profundidad > 2 mm o Clark ≥ 4 , y diferenciación (tumores pobremente diferenciados).

En cuanto al análisis estadístico, la descripción de las variables cuantitativas se realizó en primer lugar con una valoración de su normalidad (test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov). Las variables que se presentan con



Figura 4 Imagen clínica de un CEC de gran tamaño en la región frontal.

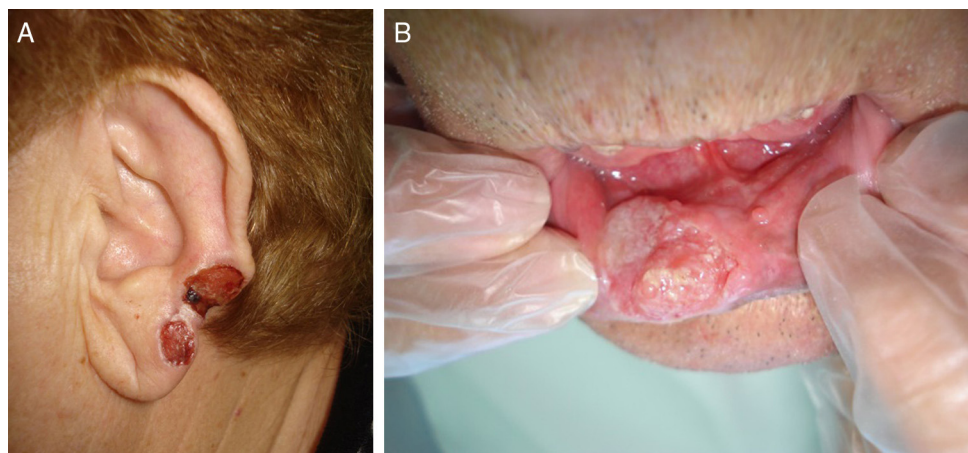


Figura 5 Imágenes clínicas de CEC en localizaciones consideradas de «alto riesgo»: pabellón auricular (A) y labio inferior (B).

distribuciones normales se describieron mediante media, desviación estándar e intervalo de confianza (IC 95%); las que se identificaron como no normales fueron descritas con su mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se describieron mediante proporciones (%).

La prueba de Chi-cuadrado se utilizó para comparar las diferencias en los porcentajes en las variables dicotómicas. Se empleó el «t»-test para comparar las diferencias en

las variables continuas entre los 2 grupos. Los coeficientes de correlación de Pearson se calcularon para describir la asociación cruda entre las variables. El análisis de regresión lineal multivariado se aplicó para estudiar la relación independiente entre las características que determinan de alto riesgo del CEC y los demás parámetros analizados. Por último, un análisis de regresión logística se aplicó para estimar las tasas ajustadas, no ajustadas y multivariada ratio

Tabla 1 Características clínicas y anatomopatológicas generales de la muestra poblacional estudiada con CEC (n = 118 pacientes)

Características clínicas	Media \pm SD n (%)	Características anatomopatológicas	Media \pm SD n (%)
Edad (años)	77,64 \pm 9,91	Índice de Breslow (mm)	4,00 \pm 2,84
Sexo masculino	81 (68,6)	Índice de Clark	
Fototipo*		I	1 (0,8)
I	23 (19,5)	II	14 (11,8)
II	77 (65,3)	III	33 (27,7)
III	18 (15,3)	IV	48 (40,3)
IV	0 (0,0)	V	23 (19,3)
Fotoexposición		Grado de diferenciación	
Leve	43 (36,4)	Bien diferenciado	81 (68,1)
Moderada	38 (32,2)	Moderadamente diferenciado	35 (29,4)
Intensa	37 (31,4)	Pobremente diferenciado	3 (2,5)
Tamaño (cm)		Invasión	
≤ 2	97 (81,5)	Perineural	7 (5,9)
> 2	22 (18,5)	Linfovascular	1 (0,8)
TC (mm*sem⁻¹)	1,18 \pm 1,25	Asociación	
Localización		Nada	7 (5,9)
Facial	32 (26,9)	Elastosis solar	63 (53,4)
Pabellón auricular	18 (15,1)	Queratosis actínica	26 (22,0)
Labio inferior	5 (5)	Queilitis	3 (2,5)
Cuello	3 (2,5)	Cicatriz	0 (0,0)
Tórax	10 (8,4)	CE <i>in situ</i>	6 (5,1)
Espalda	1 (0,8)	Varios	13 (11,0)
Extremidad superior	6 (5)		
Manos	6 (5)		
Extremidad inferior	8 (6,7)		
Cuero cabelludo	29 (24,4)		

CE: carcinoma epidermoide; TC: tasa de crecimiento.

* Clasificación del fototipo según escala Fitzpatrick.

Tabla 2 Comparación de las características demográficas y antropométricas, comorbilidades y hábito tabáquico de los pacientes con CEC T1 vs T2

	T1 Media ± SD n (%)	T2 Media ± SD n (%)	Valor de p
Sujetos, n	45 (38,1)	73 (61,9)	0,010
Edad (años)	74,24 ± 10,37	79,74 ± 9,07	0,003
Hombres	27 (60)	54 (74)	0,084
IMC (kg/m²)	27,95 ± 3,26	27,65 ± 4,54	0,698
Perímetro abdominal (cm)	102,82 ± 9,27	102,27 ± 11,41	0,786
HTA	29 (64,4)	46 (63,0)	0,518
Diabetes	16 (35,6)	26 (35,6)	0,995
Dislipidemia	14 (31,1)	19 (26,0)	0,550
Síndrome metabólico	21 (47,7)	26 (37,1)	0,178
Exposición tabáquica (año/paquete)^a			
<i>Nunca</i>	33 (73,3)	42 (57,5)	
< 10 a/p	1 (2,2)	5 (6,8)	
10-20 a/p	6 (13,3)	4 (5,5)	
> 20 a/p	5 (11,1)	22 (30,1)	0,034
Fototipo^b			
I	13 (28,9)	10 (13,7)	
II	26 (57,8)	51 (69,9)	
III	6 (13,3)	12 (16,4)	0,129
Fotoexposición			
Leve	17 (37,8)	26 (35,6)	
Moderada	17 (37,8)	21 (28,8)	
Grave	11 (24,4)	26 (35,6)	0,397

^a Medida de consumo acumulado de tabaco. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

^b Fototipo según escala de Fitzpatrick.

En negrita: resultados estadísticamente significativos.

(OR) e intervalo de confianza del 95% (IC), para determinar los factores que determinaban el CEC que cumplía criterios de alto riesgo según la AJCC o CEC estadio T2. Estos puntos de corte se calcularon a partir de los valores normales del grupo de control ± una desviación estándar (SD). Los datos se expresaron como media ± una desviación estándar.

Para la inferencia estadística, un acuerdo bilateral de valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

El número total de pacientes incluidos en el estudio fue de 118. La edad media de la población fue de 77,6 años (mediana = 79; intervalo intercuartílico = 13), con un predominio del sexo masculino (68,8%, $n = 81$). Más de la mitad presentaron un fototipo II (65,3%, $n = 77$), seguido de aquellos con fototipo I (19,5%, $n = 23$). Los niveles de fotoexposición se distribuyeron de forma similar en los 3 grupos: 36,4% ($n = 43$) tuvieron una fotoexposición leve, seguida del 32,2% ($n = 38$) que fue moderada y por último un 31,4% ($n = 37$) que fue intensa.

La mayoría de los pacientes presentaron un CEC menor o igual a 2 cm (81,5%, $n = 97$), con una tasa de crecimiento media de 1,18 mm a la semana. La localización predominante del CEC fue en la zona facial (26,9%, $n = 32$) y el cuero

cabelludo (24,4%, $n = 29$), seguido del pabellón auricular (15,1%, $n = 18$), siendo en global más del 70% los CEC que se presentaron en la región cefálica. En cuanto a la morfología, la más frecuente fue la queratósica (42,4%, $n = 50$), seguida de la nodular (21,2%, $n = 25$) y ulcerada (9,3%, $n = 19$). El índice de Breslow medio o profundidad alcanzada máxima fue de $4 \pm 2,84$ mm; casi un 60% ($n = 71$) alcanzaron la dermis reticular o el tejido celular subcutáneo (nivel de Clark IV y V respectivamente). Todas estas características quedan reflejadas en la [tabla 1](#).

Al comparar las características demográficas, antecedentes personales y hábitos tóxicos de ambos grupos (estadio T1 frente a estadio T2 o CEC de peor pronóstico) ([tabla 2](#)), destacamos lo siguiente: los pacientes que desarrollaron un CEC estadio T2 eran mayores que los que desarrollaron T1; en ambos grupos predominó el sexo masculino, aunque estaba más presente en el grupo de CEC estadio T2 ($p = 0,084$). Respecto al consumo de tabaco se observó que el grupo de CEC estadio T1 presentó mayor prevalencia de no fumadores frente a los de estadio T2; además, en estos últimos la intensidad de la exposición fue mucho mayor, llegando a triplicarse el porcentaje de pacientes fumadores de más de 20 años/paquete.

La tasa de crecimiento fue mayor en el grupo de CEC estadio T2 ($p = 0,114$) ([tabla 3](#)). El resto de características clínicas y anatomopatológicas comparadas entre ambos grupos se muestran en las [tablas 3 y 4](#).

Tabla 3 Comparación de las características clínicas del tumor de los pacientes con CEC T1 vs T2

	T1 Media ± SD n (%)	T2 Media ± SD n (%)	Valor de p
Localización			
Pabellón auricular/labio	5 (10,9)	19 (26,0)	0,003
Resto localizaciones	41 (89,1)	57 (74)	
Tamaño (cm)	1,06 ± 0,39	2,10 ± 2,06	0,001
Tasa de crecimiento (mm*sem⁻¹)	0,94 ± 1,24	1,32 ± 1,24	0,114
Tiempo de evolución (meses)			
≤ 2	17 (37,8)	17 (23,3)	0,410
2,1-4	10 (22,2)	20 (27,4)	
4-11.9	7 (15,6)	15 (20,5)	
≥ 12	11 (24,4)	21 (28,8)	
Otras lesiones en el paciente			
Ninguna	14 (31,1)	38 (52,1)	0,018
Queratosis actínicas	5 (11,1)	9 (12,3)	
Carcinoma basocelular	12 (26,7)	4 (5,5)	
Carcinoma epidermoide	1 (2,2)	5 (6,8)	
Varios	11 (24,4)	15 (20,5)	
Dermatosis crónica*	2 (4,4)	2 (2,7)	
Existencia de lesión previa al tumor			
No	37 (82,2)	61 (83,6)	0,270
Queratosis actínicas	6 (13,3)	11 (15,1)	
Dermatitis de estasis	2 (4,4)	0	
Otras	0	1 (1,4)	

* Presencia de cualquier enfermedad cutánea de carácter crónico, como psoriasis, eczema, lupus, etc.
En negrita: resultados estadísticamente significativos.

En el estudio de riesgos y multivariante destacamos los siguientes resultados (tablas 5 y 6): la edad elevada se asoció al desarrollo de CEC estadio T2; al dividir esta característica por terciles, según su distribución en la muestra poblacional estudiada, se observó que a mayor edad mayor era el riesgo de desarrollar la variante de peor pronóstico o T2 (tabla 5). En el grupo de mayor edad (≥ 85 años) el riesgo se cuadruplicó, siendo de 4,48 (IC 95%: 1,48-13,59).

La presencia de elastosis solar en el tejido peritumoral se asoció al CEC estadio T2 (OR: 2,08). La OR de presentar CEC estadio T2 fue 4,12 veces superior en la cabeza y el cuello que en el resto de localizaciones, y se confirmó superior (OR 3,38) ajustando por edad, sexo, IMC y fotoexposición (tabla 6). Para evitar sesgo de selección se calculó la OR ajustada por las mismas variables, pero eliminando los CEC de labio y pabellón auricular, manteniéndose la «localización en la cabeza y el cuello» como el factor de riesgo asociado a CEC de peor pronóstico (OR: 2,90; IC 95%: 1,12-7,49).

La mayor exposición tabáquica (> 20 años/paquete) supuso un riesgo elevado (OR: 3,42) para desarrollar CEC estadio T2, y se mantuvo elevado al ajustar por edad y sexo (OR 3,63) (tabla 6). Igualmente, se calculó la OR ajustada eliminando aquellos CEC localizados en el labio inferior para evitar un sesgo de selección, ya que es conocido el consumo de tabaco como factor de riesgo para desarrollar CEC en la mucosa oral (OR: 4,04; IC 95%: 1,11-14,7).

La OR de desarrollar un CEC de peor pronóstico o estadio T2 en el grupo de mayor tasa de crecimiento era muy superior respecto al grupo de menor tasa de crecimiento (OR:

4,58), y se confirmó elevado al ajustar por edad y sexo (OR 5,73).

Discusión

La edad avanzada, la localización en la cabeza y el cuello, la velocidad de crecimiento elevada y la exposición tabáquica intensa fueron los factores de riesgo independientes que se asociaron a la presencia de CEC estadio T2, según los resultados obtenidos en el presente estudio.

La prevalencia de CEC que cumplía criterios de alto riesgo por la AJCC en la última edición de su manual^{12,13} fue del 61,9%. En el estudio publicado por Chu et al.¹⁷, donde incluyeron 257 CEC del Departamento de Dermatología del Centro Médico Universitario de Sant Louis (EE. UU.) y los analizaron según los criterios de la AJCC en la 7.^a edición de su manual, obtuvieron que tan solo el 13,9% pertenecían al estadio T2, cifra muy inferior a la nuestra.

Un hallazgo que no hemos podido comparar con ningún estudio similar previo es la asociación de elastosis solar en el tejido peritumoral a las características que implican un peor pronóstico del CEC, aunque sí lo hay sobre melanoma¹⁸. En nuestro estudio la presencia de esta característica se asoció al CEC estadio T2. No obstante, el grado o intensidad de la elastosis solar no fue establecido, al no estar especificado en el protocolo anatomo-patológico, por lo que no hemos podido correlacionarlo con otras variables clínicas como la intensidad de la fotoexposición o la localización¹⁹.

Tabla 4 Comparación de las características anatomopatológicas del tumor entre los pacientes con un CEC T1 vs T2

	T1 Media ± SD n (%)	T2 Media ± SD n (%)	Valor de p
Índice de Breslow (mm)	2,48 ± 2,26	4,94 ± 2,78	0,001
Índice de Clark			
I	1 (2,2)	0 (0,0)	
II	10 (21,7)	4 (5,5)	
III	27 (58,7)	6 (8,2)	
IV	7 (15,2)	41 (56,2)	
V	1 (2,2)	22 (30,1)	0,001
Asociación tumoral			
Nada	3 (6,7)	4 (5,7)	
Elastosis solar	19 (42,2)	44 (60,3)	
Queratosis actínica	13 (28,9)	13 (17,8)	
Queilitis	1 (2,2)	2 (2,7)	
CE <i>in situ</i>	1 (2,2)	5 (6,8)	
Varios	8 (17,8)	5 (6,8)	0,184
Necrosis	2 (4,4)	6 (8,2)	0,428
Neovascularización	8 (17,8)	15 (20,5)	0,712
Invasión perineural	0 (0,0)	7 (9,6)	0,032
Invasión linfovascular	0 (0,0)	1 (1,4)	0,430
Grado de diferenciación			
Bien diferenciado	37 (82,2)	43 (58,9)	
Moderadamente diferenciado	8 (17,8)	27 (37,0)	
Pobremamente diferenciado	0 (0,0)	3 (4,1)	0,023
Morfología			
Queratósico	18 (40,0)	32 (43,8)	
Nodular	10 (22,2)	15 (20,5)	
Ulcerado	7 (15,6)	12 (16,4)	
Verrucoso	7 (15,6)	4 (5,5)	
Aplanado	2 (4,4)	1 (1,4)	
Células claras	0 (0,0)	1 (1,4)	
Varios	0 (0,0)	6 (8,2)	
Otros	1 (2,2)	2 (2,7)	0,286

La edad avanzada se asoció al desarrollo de un CEC estadio T2, siendo la edad media de este grupo en torno a 79 años, y la del grupo de CEC de bajo riesgo o T1 de 74 años. De hecho, al estratificar nuestros pacientes en 3 grupos de edad, observamos que en el de mayor edad (mayor o igual a 85 años), el riesgo de asociarse a un CEC estadio T2 se cuadruplicó respecto al de menor edad (menos de 72 años). Este hecho se explicaría porque si consideramos la edad avanzada como un estado de inmunosupresión

Tabla 5 Odds ratio de desarrollar un CEC de peor pronóstico en relación con la edad

Edad por grupos	OR	(IC 95%)
T1 < 72 años	Ref.	
T2 72-84,9 años	2,24	(0,91-5,51) ^a
T3 ≥ 85	4,48	(1,48-13,59) ^b

T: tercil.

^a p=0,079.

^b p=0,008.

Tabla 6 Odds ratio de desarrollar un CEC de peor pronóstico respecto a la localización, exposición tabáquica, tasa de crecimiento y presencia de elastosis solar, ajustada por edad, sexo, IMC y fotoexposición

Factor de riesgo	OR	(IC 95%)
^a Localización en la cabeza y el cuello	3,38	(1,31-8,66) ^e
^b Fumadores > 20 años/paquete	3,63	(1,10-11,96) ^f
^c Tasa crecimiento > 1,5 mm*sem ⁻¹	5,73	(1,64-20,0) ^g
^d Elastosis solar	2,08	(1-4,42)

^a Respecto al resto de localizaciones.

^b Respecto a no fumadores.

^c Respecto al grupo de menor tasa de crecimiento.

^d En el tejido peritumoral.

^e p=0,011.

^f p=0,034.

^g p=0,006.

del paciente, es normal que a mayor edad más probabilidades tengan de presentar un tumor más agresivo, porque la inmunosupresión es mayor, según afirman también Corbalán-Vélez et al.¹⁹.

La localización del CEC a la hora de considerarlo variante de alto riesgo también es tema de debate actualmente, ya que la AJCC considera solo el labio y el pabellón auricular y otros comités de expertos el resto de regiones cefálicas y el cuello²⁰. De hecho, son múltiples las publicaciones que se centran solo en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello para lograr datos de pronóstico y supervivencia de este tipo de tumor²¹⁻²⁶. En nuestro estudio, el CEC estadio T2 se asoció fuertemente a la localización del tumor en la cabeza y el cuello, incluso considerando posibles factores confusionales en el estudio multivariante (por ejemplo, la localización en el labio y el pabellón auricular).

El grupo de mayor velocidad de crecimiento (tasa de crecimiento mayor a 1,5 mm*sem⁻¹) quintuplicó el riesgo de asociación al CEC estadio T2. Este dato se correspondió con el que comunicaron Martorell et al.²⁷ en el 42.º Congreso Nacional de Dermatología y Venereología; ellos realizaron un estudio donde observaron que aquellos CEC que presentaban una tasa de crecimiento mayor a 5 mm/mes se asociaban a la variante de alto riesgo. Ambos resultados son muy similares, ya que en nuestro estudio se asoció a partir de una tasa de crecimiento de 6 mm/mes, con la diferencia de que nosotros hemos considerado otras características que se asocian a esta variante de alto riesgo.

Otro hecho que hemos constatado es que el hábito tabáquico se asocia a la presencia de CEC de alto riesgo. Clásicamente, el tabaquismo se ha relacionado con una mayor incidencia de CEC, como ya se explicó en la introducción; no obstante, en los últimos años ha habido varias publicaciones de estudios de cohortes^{28,29} en las que no encontraron asociación entre el consumo de tabaco (considerando también intensidad, duración y tipo de tabaco) y la aparición de CEC. En nuestro estudio la presencia de CEC T2 se asoció al grupo de pacientes con una mayor intensidad tabáquica (consumo de más de 20 años/paquete), confirmándose mediante análisis multivariante.

En cuanto a otros factores que definen el perfil del paciente que presenta un CEC de alto riesgo, no encontramos relación ni con la intensidad de la fotoexposición, el sexo ni con el fototipo del paciente, así como tampoco con la presencia de otras comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia ni síndrome metabólico, lo cual nos indicaría que estas características no influirían en el desarrollo de un CEC de peor pronóstico.

Dado el importante problema de salud pública que representa el CEC, por su elevada prevalencia y comorbilidad, es imprescindible detectar qué pacientes presentan un tumor previsiblemente más agresivo, ya que su manejo debe ser optimizado y su seguimiento realizarse de forma más estrecha. De momento, son pocos los estudios que, como el que acabamos de desarrollar, intentan definir las características y los factores de riesgo asociados a esta variante tumoral con comportamiento más agresivo.

Las limitaciones de nuestro estudio son las inherentes a un estudio observacional analítico: la medición de las exposiciones y eventos en los sujetos de estudio en un momento determinado, y que algunas de estas exposiciones sean facilitadas y medidas por el propio paciente (hábito tabáquico,

fotoexposición, momento en que advirtieron la lesión), con el consecuente grado de subjetividad que implica.

Debido a la elevada prevalencia obtenida de CEC que cumple criterios de «alto riesgo» según la AJCC, nos planteamos si los parámetros que la definen pudieran considerarse «muy amplios» para determinar un peor pronóstico tumoral. Por ello, pensamos que son necesarias líneas de investigación futuras orientadas a definir qué características son las que mejor definen un CEC de alto riesgo, así como estudios de cohortes que expresen datos de supervivencia y capacidad de metástasis a medio-largo plazo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- García-Zuazaga J, Olbricht SM. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Adv Dermatol.* 2008;24:33-57.
- Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002;146:1-6.
- 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;23:759-65.
- Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166:1069-80.
- Aceituno-Madera P, Buendia-Eisman A, Arias-Santiago S, Serrano-Ortega S. Evolución de la incidencia del cáncer de piel en el período 1978-2002. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:39-46.
- Almahroos M, Kurban AK. Ultraviolet carcinogenesis in non-melanoma skin cancer. Part I: Incidence rates in relation to geographic locations and in migrant populations. *Skinmed.* 2004;3:29-35.
- Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol.* 2000;136:1007-11.
- Simeonova PP, Luster MI. Mechanisms of arsenic carcinogenicity: Genetic or epigenetic mechanisms? *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2000;19:281-6.
- Proby CM, Harwood CA, Neale RE, Green AC, Euvrard S, Naldi L, et al., EPI-HPV-UV-CA group. A case-control study of betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11:1498-508.

10. Harwood CA, Surentehran T, McGregor JM, Spink PJ, Leigh IM, Breuer J, et al. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individual. *J Med Virol.* 2000;61:289-97.
11. Corbalán-Vélez R, Ruiz-Maciá JA, Brufau C, Carapeto FJ. Cutaneous squamous cell carcinoma and human papillomavirus. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:583-93.
12. Farasat S, Yu SS, Neel VA, Nehal KS, Lardaro T, Mihm MC. 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.
13. Edge SB. Cutaneous squamous cell carcinoma and other cutaneous carcinomas. *AJCC Cancer staging handbook.* 7th ed USA: Springer; 2010. p. 359-75.
14. Buethel D, Warner C, Miedler J, Cockerell CJ. Focus issue on squamous cell carcinoma: Practical concerns regarding the 7th edition AJCC staging guidelines. *J Skin Cancer.* 2011;2011:156391.
15. Nuño A, Vicente FJ, Pinedo F. Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:567-78.
16. Martorell A, Sanmartín O, Cruz J, Guillén C. Carcinoma epidermoide cutáneo: definiendo la variante de alto riesgo. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:367-79.
17. Chu MB, Slutsky JB, Dhandha MM, Beal BT, Armbrecht ES, Walker RJ, et al. Evaluation of the definitions of "high-risk" cutaneous squamous cell carcinoma using the American Joint Committee on Cancer staging criteria and National Comprehensive Cancer Network guidelines. *J Skin Cancer.* 2014;2014:154340, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/154340>.
18. Vollmer RT. Solar elastosis in cutaneous melanoma. *Am J Clin Pathol.* 2007;128:260-4.
19. Corbalán-Vélez R, Ruiz-Maciá JA, Brufau C, Oviedo-Ramírez I, Martínez-Barba E, López-Lozano JM, et al. Elastosis solar en carcinomas espinocelulares cutáneos. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:517-23.
20. NCCN Guidelines version 02.2014. Basal cell and squamous cell skin cancers. National Comprehensive Cancer Network. 2014. Disponible en <http://www.nccn.org>.
21. Moore B, Weber RS, Prieto V, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2006;115:1561.
22. 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.
23. 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.
24. Veness MJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Biomed Biotechnol.* 2007;3:1-6.
25. Ebrahimi A, Clark JR, Lorincz BB, Milross CG, Veness MJ. Metastatic head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: Defining a low-risk patient. *Head Neck.* 2012;34:365-70.
26. Gurudutt VV, Henden EM. Cutaneous cell carcinoma of the head and neck. *J Skin Cancer.* 2011;2011:502723.
27. Martorell Calatayud A, Nagore Enguñados E, Alfaro A, Hueso L, Sanz-Motilva V, Guillén Barona C, et al. Impacto de la velocidad de crecimiento en el pronóstico del carcinoma epidermoide cutáneo. En: AEDV2014. 42 Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Gran Canaria 2014. España.
28. McBride P, Olsen CM, Green AC. Tobacco smoking and cutaneous squamous cell carcinoma: A 16-year longitudinal population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:1778-83.
29. Odenbro A, Bellocco R, Boffetta P, Lindelo B, Adami J. Tobacco smoking, snuff dipping and the risk of cutaneous squamous cell carcinoma: A nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer.* 2005;92:1326-8.