



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Utilidad de la radioterapia en adyuvancia en el carcinoma epidermoide cutáneo



J. Cañueto^a, A. Jaka^b y A. Toll^{c,*}

^a Servicio de Dermatología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, IBSAL Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

Recibido el 18 de diciembre de 2017; aceptado el 19 de marzo de 2018
Disponible en Internet el 24 de mayo de 2018

PALABRAS CLAVE

Carcinoma escamoso cutáneo;
Radioterapia;
Adyuvancia;
Postoperatorio;
Alto riesgo

KEYWORDS

Cutaneous squamous cell carcinoma;
Radiotherapy;
Adjuvant;
Postoperative;
High-risk

Resumen El carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) es el segundo tumor más frecuente en humanos y tiene una incidencia creciente. Aunque la cirugía representa el tratamiento de elección del CEC, la radioterapia adyuvante postoperatoria tiene un papel relevante en el control local y locorregional de la enfermedad. En esta revisión analizamos la utilidad de la radioterapia postoperatoria en el manejo del CEC de alto riesgo (especialmente con infiltración perineural), en el control del CEC con márgenes positivos tras la cirugía y en el CEC localmente avanzado (con metástasis parotídeas o ganglionares).

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The Value of Adjuvant Radiotherapy in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review

Abstract Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is the second most common cancer in humans and its incidence is rising. Although surgery is the treatment of choice for cSCC, postoperative adjuvant radiotherapy has an important role in local and locoregional disease control. In this review, we analyze the value of postoperative radiotherapy in the management of high-risk cSCC (in particular, cases with perineural invasion), cSCC with positive surgical margins, and locally advanced cSCC (with parotid gland and/or lymph node metastasis).

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: atoll@parcdesalutmar.cat (A. Toll).

Introducción

El carcinoma epidermoide cutáneo o carcinoma escamoso cutáneo (CEC) es el segundo tumor más frecuente en humanos y su incidencia, que se ha incrementado epidémicamente en las últimas décadas¹, probablemente se encuentra infraestimada². En EE. UU. al año se diagnostican en torno a 700.000 casos de CEC² y se estima que el riesgo de desarrollar un CEC a lo largo de la vida se encuentra entre el 7 y el 11%³, y es algo mayor en varones⁴. En España se ha estimado su incidencia en 38,16/100.000 personas-año⁵. El riesgo global de metástasis por CEC se sitúa entre el 2 y el 6%⁶. Globalmente, la mortalidad atribuible al CEC se estima en un 2%², pero en los casos en que se desarrollan metástasis se incrementa dramáticamente para oscilar entre el 20 y el 50% a los 5 años⁶. El CEC es responsable de la mayoría de las muertes por cáncer de piel en mayores de 85 años² y en algunas áreas de EE. UU. su mortalidad atribuible podría ser comparable a la debida a carcinomas renales, orofaríngeos o melanomas².

Aunque la cirugía representa el tratamiento de elección del CEC, la radioterapia es útil en casos seleccionados⁷, especialmente en caso de rechazo de la cirugía, en tumores irreseccables o en pacientes inoperables⁸. La radioterapia ha demostrado utilidad como tratamiento de primera línea con intención curativa (radioterapia radical), en adyuvancia como tratamiento complementario a la cirugía y también como tratamiento paliativo⁹⁻¹⁴. Aun siendo una alternativa al tratamiento quirúrgico, la radioterapia alcanza tasas de curación inferiores a la cirugía, con un porcentaje no desdeñable de recurrencias rápidas y agresivas^{7,15,16}. En esta revisión nos centraremos, no obstante, en el papel de la radioterapia en adyuvancia en el tratamiento del carcinoma escamoso cutáneo. En este sentido, existe controversia respecto a su utilidad en aquellos casos con márgenes afectados tras la extirpación y en los casos con criterios de alto riesgo, especialmente aquellos con infiltración perineural (IPN). También se discutirá la evidencia que existe en el uso de la radioterapia en adyuvancia en casos de CEC localmente avanzados (con afectación de la glándula parótida o los ganglios cervicales).

Introducción al tratamiento con radioterapia

Las radiaciones ionizantes dañan el ADN produciendo principalmente la muerte de las células tumorales más indiferenciadas y con mayor actividad mitótica, para lo que es fundamental que la dosis terapéutica se deposite en el tumor, evitando dañar los tejidos sanos. La heterogeneidad tumoral, las características histológicas del tumor, incluyendo su grado de diferenciación celular y el volumen total de células, son claves en la radiocurabilidad¹⁷⁻¹⁹.

La dosis absorbida procedente de las radiaciones ionizantes se mide en Grays (Gy). Un Gy equivale a 100 cGy o 100 rads y se corresponde con una cantidad de radiación absorbida de 1 J de energía por 1 kg de masa del material irradiado. Esta radiación no provoca la muerte inmediata de las células, sino que afecta a su capacidad mitótica, en ocasiones tras 2 o 3 ciclos celulares. Por ello es importante no realizar una valoración prematura de la respuesta al tratamiento con radioterapia y esperar unos 3 meses para que

la evaluación de la respuesta sea fiable. Además, los restos tumorales inactivos pueden requerir meses e incluso años para reabsorberse totalmente, por lo que es aconsejable adoptar actitudes prudentes y expectantes^{17,19}.

En la actualidad, existen diversas técnicas de administración de radioterapia, incluyendo numerosos esquemas de tratamiento y diferentes dosis totales (tabla 1). En las guías para CEC de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²⁰ se aceptan diferentes modalidades de tratamiento con radioterapia (sobre todo radioterapia externa) en función de la experiencia y de los recursos de cada centro, ya que se han demostrado resultados similares en cuanto a eficacia, seguridad y cosmética²¹⁻²⁷. Además, la elección de la técnica también estará determinada por el tipo de tumor a tratar, la intención de tratamiento (radical, adyuvante o paliativo), la profundidad del tumor y el área anatómica donde se localiza. La radioterapia de megavoltaje, generada en aceleradores lineales, exhibe mayor capacidad de penetración y tiene por tanto utilidad en el tratamiento de neoplasias malignas internas con una relativa preservación de la piel. Sin embargo, en general cuando se tratan lesiones cutáneas, la penetración profunda del rayo y la preservación de la piel no son deseables y, por ello, es más recomendable en estos casos el empleo de otras radiaciones de baja energía (kilovoltaje y ortovoltaje). La dosis administrada en un tratamiento de radioterapia se denomina fracción. Las fracciones convencionales en dermatología oncológica son de 2,5 Gy/fracción y se administran 5 días a la semana, por lo general de lunes a viernes. Se han empleado regímenes de 2-3 días por semana, pero no parecen ofrecer grandes ventajas, ya que incrementan el tiempo de tratamiento y pueden reducir el control local de la enfermedad. El hipofraccionamiento se refiere al empleo de dosis mayores por fracción (4-7 Gy). Cuando la dosis por fracción es mayor, la dosis total se reduce. Estos hipofraccionamientos (mayor dosis y menor número de fracciones) son útiles en lesiones de pequeño tamaño o pacientes frágiles y de edad avanzada^{28,29}. La administración fraccionada de la radioterapia suele minimizar los efectos secundarios a largo plazo, aumentando la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento.

Entre las limitaciones de la radioterapia se encuentran sus efectos secundarios y complicaciones, por un lado, y sus contraindicaciones, por otro. Las reacciones que se producen en la piel como consecuencia del tratamiento con radioterapia reciben el nombre de dermatitis por radiación o radiodermatitis. Dichas reacciones se dividen en agudas y tardías. Las primeras duran pocas semanas y consisten inicialmente en eritema y una discreta descamación seca y posteriormente en una descamación más húmeda y un sangrado leve. Las reacciones tardías surgen, por lo general, meses o años después del tratamiento y son más frecuentes con dosis mayores de tratamiento. Las reacciones tardías más frecuentes son hipo e hiperpigmentación, telangiectasias, atrofia epidérmica, fragilidad cutánea, atrofia de las glándulas sebáceas, alopecia, fibrosis, necrosis y un riesgo mayor de algunos tumores, como el angiosarcoma³⁰. Algunas contraindicaciones relacionadas con la radioterapia a tener en cuenta son: 1) pacientes jóvenes; 2) CEC verrugoso; 3) genodermatosis con predisposición al cáncer, y 4) pacientes inmunodeprimidos⁷.

Tabla 1 Modalidades de tratamiento con radioterapia en cáncer de piel

	Tipo	Características e indicaciones
Radioterapia externa	Radioterapia superficial-Dermopan (fotones de ortovoltaje)	La dosis máxima se deposita en la superficie de la piel Tumores superficiales
	Electrones de acelerador lineal	Caída rápida de la dosis en profundidad Se debe colocar un material especial para aumentar dosis en superficie cutánea («bolo») La radiación debe incidir lo más perpendicular posible Tumores más profundos o de un mayor tamaño
	Fotones de alta energía	Se utiliza para tumores que invaden tejidos profundos El tratamiento se planifica con tomografía computarizada Tumores cutáneos localmente avanzados
Braquiterapia o terapia en contacto con el tumor	Braquiterapia intersticial de baja tasa de dosis	La dosis se administra de forma muy localizada mediante agujas que se colocan dentro de la lesión tumoral Requiere ingreso hospitalario Tumores cutáneos periorificiales en regiones de fusión embrionaria de la cara
	Braquiterapia de contacto de alta tasa de dosis	Se utilizan aplicadores estándar para superficies planas o moldes superficiales para tumores localizados en zonas curvas o áreas anatómicas irregulares Técnica ambulatoria que no requiere ingreso
		Cáncer de piel no melanoma en estadios precoces o tratamiento complementario después de cirugía con márgenes afectados

La radioterapia es, por otra parte, un tratamiento costoso, que requiere una infraestructura concreta, lo cual puede constituir otra limitación a su uso. Según las modalidades, el coste para el tratamiento de una lesión aislada con radioterapia oscila desde los 512,38 \$ de algunas modalidades de radioterapia superficial hasta los casi 8.000 \$ para algunos tratamientos de braquiterapia en régimen ambulatorio³¹, lo que lo convierte en un tratamiento más costoso que la cirugía convencional e incluso que la cirugía de Mohs³².

Radioterapia en el carcinoma epidermoide cutáneo con infiltración perineural

La IPN se observa entre el 2,5 y el 14% de los casos de CEC y habitualmente constituye un hallazgo histológico incidental³³. Se ha relacionado con un peor pronóstico y una mayor tasa de metástasis y muerte específica por enfermedad³³⁻³⁸. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de IPN en pacientes con CEC se incluyen el sexo masculino, los tumores recurrentes, la localización centrofacial, la pobre diferenciación histológica y la extensión profunda subclínica³⁴. A pesar de que existe cierta evidencia que indica un mejor control de la enfermedad tras la radioterapia postoperatoria (RAP) en el caso de IPN clínica

o de pares craneales³⁹, este beneficio no es tan evidente en el manejo del CEC con IPN incidental³⁹⁻⁴¹.

La radioterapia adyuvante en el manejo del carcinoma escamoso cutáneo con infiltración perineural incidental microscópica

El hallazgo de IPN incidental en el CEC no es infrecuente, lo que obliga a valorar la necesidad y beneficio de la RAP —o radioterapia en adyuvancia— en este contexto, dado que se trata de un tratamiento costoso, no exento de efectos adversos y que requiere múltiples visitas hospitalarias por parte de pacientes habitualmente ancianos. El riesgo de recurrencia local, de metástasis ganglionares, de metástasis a distancia y de muerte por enfermedad es de 17, el 10, el 3 y el 6%, respectivamente, en pacientes con IPN incidental⁴².

El valor de la RAP en el tratamiento de la IPN incidental ha sido difícil de establecer por diversos motivos, siendo los principales la inclusión de pocos pacientes en las series que lo evaluaban, así como la difícil distinción en las mismas entre la IPN incidental y la IPN clínica. Ante la falta de resultados concluyentes^{43,44}, la interpretación de los mismos tiende a depender del tipo de trabajo que se publica. Las revisiones, más asépticas, suelen coincidir en la ausencia de evidencia que apoye la RAP, mientras las guías, más pragmáticas, tradicionalmente han optado por recomendarla^{7,15}.

Ante la duda, y probablemente considerando el bajo riesgo de la radioterapia, se recomienda tratar. Se hace evidente, sin embargo, la necesidad de diseñar mejores estudios con el fin de clarificar la indicación de RAP. La solución de esta incertidumbre se puede resumir en 2 aproximaciones: realizar estudios (a poder ser prospectivos) con un mayor número de pacientes o bien estratificar la IPN incidental en subtipos, en búsqueda de aquellos más agresivos. Ello permitiría detectar con más facilidad, y con un menor número de pacientes, un efecto beneficioso de la RAP.

En este sentido, en el año 2009 se empezó a dar importancia al grosor del nervio infiltrado por CEC⁴⁵. Ross et al. demostraron en una serie sorprendentemente corta de pacientes (n = 48) que los tumores con infiltración de nervios menores de 0,1 mm tenían un pronóstico más favorable que los que rodeaban a filetes nerviosos de mayor diámetro⁴⁵. La relevancia del grosor del filete nervioso en el pronóstico del CEC ha sido posteriormente validada en series más extensas^{33,46,47}. Ello ha llevado a la inclusión de esta variable, o bien la presencia de nervios infiltrados por debajo de la dermis (dado que los nervios profundos suelen ser > 0,1 mm), como factor pronóstico en la estratificación del tumor primario en la octava edición del sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer^{48,49}.

A pesar de las diferencias en el pronóstico del CEC en función del grosor del filete nervioso^{33,45,47}, no hay estudios que evalúen directamente la utilidad de la RAP en el CEC con IPN incidental en función de este parámetro. En una revisión sistemática reciente, se propone el uso de RAP en el CEC que infiltra nervios $\geq 0,1$ mm⁴², sin apoyarse en estudios diseñados a tal efecto. En resumen, tratar con RAP los casos con IPN incidental de nervios de < 0,1 mm no parece justificado (probablemente, ya tengan un comportamiento poco agresivo sin radioterapia) y quedaría por demostrar su utilidad en los CEC con IPN de mayor diámetro.

Además del diámetro del nervio afectado, algunos trabajos recientes indican que la radioterapia adyuvante puede ser especialmente útil en el caso del CEC con IPN extensa—definida como aquella que afecta a más de 2 nervios—, concluyendo también que el tratamiento en CEC con IPN focal—afectando a 1 o 2 filetes nerviosos— no modifica el pronóstico^{39,50}. Las guías de la NCCN de 2017 incluyen ya la IPN extensa como indicación de RAP²⁰.

Radioterapia de carcinomas escamosos cutáneos con invasión perineural clínica o radiológica

La afectación de nervios de mayor calibre implica un mal pronóstico^{39,42}. Algunos pacientes refieren dolor, hormigueo, parestesias, anestesia o parálisis, cuyos síntomas suelen acompañarse de evidencia radiológica de IPN. Estos tumores se clasifican como tumores con IPN clínica y se asocian a un peor pronóstico (en cuanto a recurrencias y muerte por enfermedad) respecto a los CEC con IPN incidental⁴². El riesgo de recurrencia local, metástasis ganglionar, metástasis a distancia y de muerte por enfermedad es del 37, el 6, el 0,5 y el 27%, respectivamente. Debe destacarse que estas cifras han sido reportadas en tumores que previamente habían sido tratados mediante radioterapia³⁹.

Dado el reconocido mal pronóstico en los CEC con IPN clínica, la conducta más estandarizada ha sido tradicionalmente la de añadir RAP, independientemente de la consecución de unos márgenes libres mediante una cirugía previa^{51,54}. A pesar de ello, los resultados obtenidos respecto al control de la enfermedad son siempre inferiores a los observados con el uso de la RAP en IPN incidental^{28,53-55}. Así mismo, esta indicación se recoge en algunas guías de tratamiento²⁰. También se ha comparado recientemente la utilidad de la radioterapia neoadyuvante (precirugía) frente al régimen más convencional de cirugía y RAP en el CEC de cabeza y cuello con IPN clínica, hallándose una mejor respuesta para la RAP³⁸. En los casos con afectación clínica por IPN se recomiendan controles mediante resonancia magnética, técnica con la que se obtienen los mejores resultados para visualizar dicha afectación²⁰.

Radioterapia en el carcinoma epidermoide cutáneo con márgenes positivos tras la cirugía

La tasa de márgenes positivos tras la cirugía en el CEC es variable, dependiendo de la técnica utilizada (5,8-17,6%)⁵⁶⁻⁶⁴. Un CEC con un margen quirúrgico positivo o cercano al mismo se asocia a un mayor riesgo de recidivas locales, así como de metástasis locorregionales⁶⁵. Es por ello por lo que la RAP parece una alternativa para tener en cuenta cuando los márgenes son incompletos y no es posible la reextirpación. Sin embargo, únicamente un estudio ha evaluado el impacto de la RAP ante unos márgenes positivos por CEC⁶⁶. En una serie de CEC de labio inferior que incluía tumores con márgenes positivos o cercanos se observó una tasa de recidiva local del 64% en los casos con márgenes positivos no reextirpados respecto a un 6% cuando se realizó RAP⁶⁶.

Radioterapia en otros carcinomas escamosos cutáneos de alto riesgo

La RAP también se ha recomendado en tumores de alto riesgo en algunas guías⁶⁷. El principal problema reside en la definición de lo que se considera alto riesgo. Aunque existen ciertas diferencias según las principales guías de manejo del CEC (tabla 2), los factores principales que establecen la clasificación de un CEC como de alto riesgo de manera más unánime son el diámetro > 2 cm, el espesor mayor de 2 mm y especialmente de más de 6 mm, el pobre grado de diferenciación, la localización en la oreja o en el labio, la IPN, el tumor recurrente y la inmunodepresión^{7,41,44,68}. No obstante, más allá de la IPN, hay pocos estudios que hayan evaluado la influencia y la utilidad de la radioterapia en el CEC con características específicas de alto riesgo y básicamente la evidencia procede de una revisión sistemática del año 2009 en la que la se indica que el pronóstico suele ser excelente (no apoyando pues el uso de RAP), siempre que los márgenes quirúrgicos sean negativos⁴⁰. Por otra parte, existen estudios que demuestran la utilidad de la RAP en el CEC de alto riesgo en determinadas situaciones más allá de la IPN y los márgenes afectados, como en el caso de infiltración de la base de cráneo⁶⁹.

Tabla 2 Clasificación del CEC de alto riesgo según las guías europea, americana y australiana

EDF/EADO/ EORTC (Guía europea) Año 2015	NCCN (Guía americana) Año 2018	CCA / ACN (Guía australiana) Año 2008
Espesor > 6 mm	Grado de diferenciación pobre Localización y tamaño	Tamaño > 2 cm Localización
Espesor < 6 mm + al menos 2 factores de riesgo	Tumor recurrente Espesor > 2 mm Nivel de invasión Clark IV-V Presencia de:	Cuero cabelludo Región periocular Nariz Oreja Labios Región genital
Factores de riesgo: diámetro > 2 cm, pobre grado de diferenciación, localización en la oreja o en el labio, infiltración perineural, recurrencia e inmunodepresión	Immunodepresión Infiltrado perineural/perivasculares Sínt. neurológicos Radioterapia previa Crecimiento rápido	Tumor recurrente Crecimiento rápido Espesor > 4 mm Invasión del tejido celular subcutáneo Grado de diferenciación pobre

Zona l (*low risk*): tronco y extremidades (excluyendo zona pretibial, manos, pies, unidad ungueal y tobillos).

Zona m (*medium risk*): mejillas, frente, cuero cabelludo, cuello y pretibial.

Zona h (*high risk*): áreas en «máscara» de la cara (región centro-facial, párpados, cejas, periorbitario, nariz, labios, mentón, mandíbula, preauricular y postauricular, sien, oreja), genitales, manos y pies.

Tabla 3 Indicaciones de la RT adyuvante según las guías europea, americana y australiana

EDF/EADO/EORTC (guía europea) 2015	NCCN (guía americana) 2018	CCA/ACN (guía australiana) 2008
Infiltración perineural sustancial	Infiltración perineural extensa o de nervios mayores	Infiltración perineural de nervios mayores y menores
Márgenes positivos (si no es posible la cirugía)	Márgenes positivos	Márgenes positivos Márgenes < 5 mm Infiltración linfovascular T4 Rápido crecimiento CEC recurrente

Radioterapia en el carcinoma escamoso cutáneo localmente avanzado (metástasis parotídeas o metástasis ganglionares)

Numerosos autores indican la combinación de cirugía y radioterapia como el tratamiento más adecuado para garantizar el control local de la enfermedad en glándula parótida⁷⁰⁻⁷⁴.

Se ha demostrado la utilidad de la RAP en el control de la enfermedad con afectación de ganglios cervicales^{71,75}. En 2005, Veness et al. publicaron un estudio en el que evaluaban una serie de 167 pacientes tratados con intención curativa de CEC metastásico, que habían sido tratados con cirugía o con cirugía y RAP⁷⁶. Los pacientes con el tratamiento combinado tenían menores tasas de recidiva locorregional (20% vs. 43%) y una mayor supervivencia libre de enfermedad a 5 años (73% vs. 54%)⁷⁶. Por eso propusieron que el tratamiento combinado debía considerarse como la mejor opción⁷⁶. Estudios más recientes han ido demostrando que la RAP mejora el pronóstico de la enfermedad^{77,78} y reduce el riesgo de muerte en CEC con metástasis ganglionares, que tienen un peor pronóstico que aquellas únicamente parotídeas^{71,79,80}. Existe cierto consenso pues respecto a la utilidad de la RAP en el CEC localmente avanzado o metastásico a parótida o ganglionar, especialmente en caso de afectación extracapsular o de múltiples ganglios²⁰.

La irradiación electiva del territorio ganglionar cervical sin afectación clínica también permite un mejor control local en aquellos pacientes con afectación parotídea confirmada^{81,82} y viceversa, dada la alta prevalencia de metástasis subclínicas en ambos supuestos. Por otro lado, algunos autores indican también la irradiación del territorio ganglionar cervical en pacientes con CEC de alto riesgo⁸³ o IPN⁵³, aunque a este respecto la evidencia es menor.

Utilidad de la quimiorradioterapia en el control del carcinoma escamoso cutáneo

Se ha comprobado que los tratamientos sistémicos que incrementan la radiosensibilidad (quimiorradioterapia) pueden mejorar significativamente el control de la enfermedad frente a la radioterapia sola en tumores localmente avanzados o regionalmente metastásicos^{84,85}. No obstante, varios trabajos han demostrado la toxicidad de la combinación de radioterapia y quimioterapia en el tratamiento del CEC

(especialmente de los regímenes que incluían anti-EGFR —cetuximab—)⁸⁶. Un ensayo clínico en fase III reciente (TROG 05.01 trial, NCT00193895) ha evaluado la utilidad de la quimiorradioterapia (con carboplatino) respecto a la RAP sola en pacientes con CEC de alto riesgo ganglionar (extensión ganglionar extracapsular, enfermedad intraparotídea, 2 o más ganglios afectados o un ganglio afectado mayor de 3 cm) o primarios de alto riesgo (T3-T4 o con metástasis en tránsito) sin que la adición de quimioterapia haya demostrado un beneficio en cuanto a recaídas locorregionales o supervivencia libre de enfermedad⁸⁷.

Recomendaciones sobre el uso de la radioterapia en el carcinoma escamoso cutáneo según las guías clínicas

Existe un amplio consenso respecto a la utilidad de la radioterapia adyuvante en presencia de IPN, especialmente en casos de afectación extensa o en nervios de $\geq 0,1$ mm^{7,67}. La guía europea la recomienda también en caso de márgenes positivos tras la cirugía, si no es posible la reintervención⁷, al igual que la guía americana. La guía australiana es la que confiere mayor número de indicaciones a la radioterapia como tratamiento adyuvante y de hecho establece su utilidad en caso de tumores con márgenes positivos, también cuando hay < 5 mm de márgenes en tumores de alto riesgo, en tumores de crecimiento rápido, tumores T4 (según estadificación UICC-2009) y en tumores recurrentes⁶⁷ (tabla 3).

Conclusiones

La radioterapia es un tratamiento útil en el control de CEC. Por un lado, puede emplearse como alternativa en casos seleccionados de pacientes inoperables y tumores irresecales. No existe evidencia aún que permita indicar de forma concluyente la RAP en función del diámetro del nervio con IPN. Por el contrario, existe evidencia a favor de su uso en el caso de la IPN de nervios gruesos (con clínica o radiología positiva)³⁹, así como en casos con IPN microscópica (incidental) que afecta a más de 2 nervios (IPN microscópica extensa)^{39,50,52}. La RAP es útil asimismo en el control local de la enfermedad en caso de CEC con afectación parotídea^{71,72} y con progresión a ganglios locorregionales cervicales^{76,80}. La presencia de metástasis combinadas en parótida y territorio

ganglionar cervical es frecuente y se ha descrito la utilidad de la irradiación ganglionar cervical electiva sin linfadenectomía cervical en el control local de casos de CEC con diseminación confirmada únicamente en la parótida^{81,82,88}. Debe considerarse también el uso de RAP en los anteriores escenarios en pacientes inmunosuprimidos, teniendo en cuenta que los beneficios de la radioterapia compensarían su contraindicación en esta población. Existe cierta controversia respecto a la utilidad de la quimiorradioterapia ya que algunos estudios demuestran su superioridad sobre la RAP sola^{84,85,89}, pero en otros se ha puesto de manifiesto el aumento de la toxicidad con la combinación⁸⁶. La RAP parece útil y a este respecto existe consenso en las guías para el tratamiento de CEC con márgenes positivos que no pueden ser reextirpados, aunque existen pocos estudios que traten de evaluarlo⁶⁶. Finalmente, puede ser útil la RAP en algunos casos de CEC de alto riesgo (aún sin IPN y con márgenes libres de tumor tras la extirpación) y hay recomendaciones al respecto en algunas guías, aunque los estudios al respecto son escasos y una revisión sistemática parece haber reconocido que si los márgenes son negativos, la cirugía en monoterapia no es inferior a la cirugía más RAP⁴⁰.

Financiación

J.C. ha sido parcialmente financiado por el programa de intensificación INT/M/16/17 de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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.
- Karia PS, Han J, Shumway-Cook CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the united states, 2012. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:957–66.
- Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the united states: Incidence. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30 5 Pt 1:774–8.
- Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001;344:975–83.
- Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin cancer incidence and mortality in Spain: A systematic review and meta-analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:318–28.
- Weinberg AS, Ogle CA, Shim EK. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: An update. *Dermatol Surg*. 2007;33:885–99.
- Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy 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;51:1989–2007.
- Cranmer LD, Engelhardt C, Morgan SS. Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncologist*. 2010;15:1320–8.
- Kwan W, Wilson D, Moravan V. Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:406–11.
- Manyam BV, Garsa AA, Chin RI, Reddy CA, Gastman B, Thorstad W, et al. A multi-institutional comparison of outcomes of immunosuppressed and immunocompetent patients treated with surgery and radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2017;123:2054–60.
- Motaparthy 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;24:171–94.
- Barysch MJ, Eggmann N, Beyeler M, Panizzon RG, Seifert B, Dummer R. Long-term recurrence rate of large and difficult to treat cutaneous squamous cell carcinomas after superficial radiotherapy. *Dermatology*. 2012;224:59–65.
- Perez CA. Management of incompletely excised carcinoma of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20:903–4.
- Sabbas AM, Kulidzhanov FG, Presser J, Hayes MK, Nori D. HDR brachytherapy with surface applicators: Technical considerations and dosimetry. *Technol Cancer Res T*. 2004;3:259–67.
- Motley R, Kersey P, Lawrence C, British Association of Dermatology, British Association of Plastic Surgeons, Royal College of Radiologists, Faculty of Clinical Oncology. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2002;146:18–25.
- Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, Chassagne JF, Chausade V, Clavere P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J EADV*. 2011;25 Suppl 5:1–51.
- Grossi Marconi D, da Costa Resende B, Rauber E, de Cassia Soares P, Fernandes JM, Mehta N, et al. Head and neck non-melanoma skin cancer treated by superficial x-ray therapy: An analysis of 1021 cases. *PloS One*. 2016;11:e0156544.
- Hernandez-Machin B, Borrego L, Gil-García M, Hernandez BH. Office-based radiation therapy for cutaneous carcinoma: Evaluation of 710 treatments. *Int J Dermatol*. 2007;46:453–9.
- Marin A, Vargas-Diez E, Cerezo L. [Radiotherapy in dermatology]. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:166–81.
- National Comprehensive Cancer Network. Squamous Cell Skin Cancer (Version 2.2018) [consultado 19 Abr 2018]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf.
- Lovett RD, Perez CA, Shapiro SJ, Garcia DM. External irradiation of epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19:235–42.
- Silva JJ, Tsang RW, Panzarella T, Levin W, Wells W. Results of radiotherapy for epithelial skin cancer of the pinna: The princess Margaret hospital experience, 1982–1993. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47:451–9.
- Griep C, Davelaar J, Scholten AN, Chin A, Leer JW. Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:1347–50.
- Zablow AI, Eanelli TR, Sanfilippo LJ. Electron beam therapy for skin cancer of the head and neck. *Head Neck*. 1992;14:188–95.
- Caccialanza M, Piccinno R, Percivalle S, Rozza M. Radiotherapy of carcinomas of the skin overlying the cartilage of the nose: Our experience in 671 lesions. *J EADV*. 2009;23:1044–9.
- Cognetta AB, Howard BM, Heaton HP, Stoddard ER, Hong HG, Green WH. Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: A viable option in select patients. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:1235–41.
- Rio E, Bardet E, Ferron C, Peuvrel P, Supiot S, Campion L, et al. Interstitial brachytherapy of periorificial skin carcinomas of the face: A retrospective study of 97 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:753–7.
- Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Cognetta AB, Mendenhall NP. Radiotherapy for cutaneous squamous and

- basal cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope*. 2009;119:1994–9.
29. Pampena R, Palmieri T, Kyrgidis A, Ramundo D, Iotti C, Lallas A, et al. Orthovoltage radiotherapy for nonmelanoma skin cancer (nm-sc): Comparison between 2 different schedules. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:341–7.
 30. Veness MJR, Shawn W. Radiotherapy. En: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Londres: Elsevier; 2017.
 31. Wolfe CM, Cognetta AB Jr. Radiation therapy (RT) for non-melanoma skin cancer (NMSC), a cost comparison: Clarifying misconceptions. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:654–5.
 32. Rogers HW, Coldiron BM. A relative value unit-based cost comparison of treatment modalities for nonmelanoma skin cancer: Effect of the loss of the mohs multiple surgery reduction exemption. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:96–103.
 33. Carter JB, Johnson MM, Chua TL, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: An 11-year cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013;149:35–41.
 34. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for Treatment Modality Selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:976–90.
 35. 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;148:542–7.
 36. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2016;152:419–28.
 37. Kyrgidis A, Tzellos TG, Kechagias N, Patrikidou A, Xirou P, Kiti-kidou K, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: Risk factors of overall and recurrence-free survival. *Eur J Cancer*. 2010;46:1563–72.
 38. Erkan S, Savundra JM, Wood B, Acharya AN, Rajan GP. Clinical perineural invasion of the trigeminal and facial nerves in cutaneous head and neck squamous cell carcinoma: Outcomes and prognostic implications of multimodality and salvage treatment. *Head Neck*. 2017;39:1280–6.
 39. Sapir E, Tolpadi A, McHugh J, Samuels SE, Elalfy E, Spector M, et al. Skin cancer of the head and neck with gross or microscopic perineural involvement: Patterns of failure. *Radiother Oncol*. 2016;120:1:81–6.
 40. Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, Smith N, Klein RQ, Schmults CD. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review of outcomes. *Dermatol Surg*. 2009;35:574–85.
 41. Skulsky SL, O’Sullivan B, McArdle O, Leader M, Roche M, Conlon PJ, et al. Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the american joint committee on cancer and nccn clinical practice guidelines in oncology. *Head Neck*. 2017;39:578–94.
 42. 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 Dermatol*. 2017;153:781–8.
 43. 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.
 44. Han A, Ratner D. What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion? *Cancer*. 2007;109:1053–9.
 45. 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.
 46. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, Murphy GF, Qureshi AA, Schmults CD. Evaluation of american joint committee on cancer, international union against cancer, and brigham and women’s hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:327–34.
 47. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, Hwang WT, Gelfand JM, Whalen FM, et al. Evaluation of ajcc tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol*. 2013;149:402–10.
 48. Califano JA, Lydiatt WM, Nehal KS, O’Sullivan B, Schmults C, Seethala RR, et al. Capítulo 15: Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. En: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York, NY: Springer; 2017. p. 171–81.
 49. Canueto J, Roman-Curto C. Novel additions to the AJCC’s new staging systems for skin cancer. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:818–26.
 50. Lin C, Tripcony L, Keller J, Poulsen M, Martin J, Jackson J, et al. Perineural infiltration of cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma without clinical features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:334–40.
 51. Warren TA, Panizza B, Porceddu SV, Gandhi M, Patel P, Wood M, et al. Outcomes after surgery and postoperative radiotherapy for perineural spread of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38:824–31.
 52. Lin C, Tripcony L, Keller J, Poulsen M, Dickie G. Cutaneous carcinoma of the head and neck with clinical features of perineural infiltration treated with radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25:362–7.
 53. Garcia-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.
 54. Jackson JE, Dickie GJ, Wiltshire KL, Keller J, Tripcony L, Poulsen MG, et al. Radiotherapy for perineural invasion in cutaneous head and neck carcinomas: Toward a risk-adapted treatment approach. *Head Neck*. 2009;31:604–10.
 55. Balamucki CJ, Mancuso AA, Amdur RJ, Kirwan JM, Morris CG, Flowers FP, et al. Skin carcinoma of the head and neck with perineural invasion. *Am J Otolaryng*. 2012;33:447–54.
 56. Khan AA, Potter M, Cubitt JJ, Khoda BJ, Smith J, Wright EH, et al. Guidelines for the excision of cutaneous squamous cell cancers in the united kingdom: The best cut is the deepest. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66:467–71.
 57. Mirshams M, Razzaghi M, Noormohammadpour P, Naraghi Z, Kamyab K, Sabouri Rad S. Incidence of incomplete excision in surgically treated cutaneous squamous cell carcinoma and identification of the related risk factors. *Acta Med Iran*. 2011;49:806–9.
 58. Bovill ES, Banwell PE. Re-excision of incompletely excised cutaneous squamous cell carcinoma: Histological findings influence prognosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012;65:1390–5.
 59. Hansen C, Wilkinson D, Hansen M, Soyer HP. Factors contributing to incomplete excision of nonmelanoma skin cancer by australian general practitioners. *Arch Dermatol*. 2009;145:1253–60.
 60. Talbot S, Hitchcock B. Incomplete primary excision of cutaneous basal and squamous cell carcinomas in the bay of plenty. *N Z Med J*. 2004;117:U848.
 61. Tan PY, Ek E, Su S, Giorlando F, Dieu T. Incomplete excision of squamous cell carcinoma of the skin: A prospective observational study. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120:910–6.
 62. Thomas DJ, King AR, Peat BG. Excision margins for nonmelanotic skin cancer. *Plast Reconstr Surg*. 2003;112:57–63.
 63. Hallock GG, Lutz DA. A prospective study of the accuracy of the surgeon’s diagnosis and significance of positive margins in non-melanoma skin cancers. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:942–7.
 64. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27 2 Pt 1:241–8.

65. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB Jr, Goldman ND, Acostamadiedo JM, et al. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the medicare population. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:425–9.
66. Babington S, Veness MJ, Cakir B, Gebiski VJ, Morgan GJ. Squamous cell carcinoma of the lip: Is there a role for adjuvant radiotherapy in improving local control following incomplete or inadequate excision? *ANZ J Surg.* 2003;73:621–5.
67. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) - a guide to clinical management in Australia. Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney. 2008.
68. Martorell-Calatayud A, Sanmartin Jimenez O, Cruz Mojarrieta J, Guillen Barona C. Cutaneous squamous cell carcinoma: Defining the high-risk variant. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:367–79.
69. Raza SM, Ramakrishna R, Weber RS, Kupferman ME, Gidley PW, Hanna EY, et al. Nonmelanoma cutaneous cancers involving the skull base: Outcomes of aggressive multimodal management. *J Neurosurg.* 2015;123:781–8.
70. DelCharco JO, Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Mendenhall NP. Carcinoma of the skin metastatic to the parotid area lymph nodes. *Head Neck.* 1998;20:369–73.
71. O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, Pathak I, Lauer CS, Jackson MA. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck.* 2002;24:417–22.
72. Bron LP, Traynor SJ, McNeil EB, O'Brien CJ. Primary and metastatic cancer of the parotid: Comparison of clinical behavior in 232 cases. *Laryngoscope.* 2003;113:1070–5.
73. Audet N, Palme CE, Gullane PJ, Gilbert RW, Brown DH, Irish J, et al. Cutaneous metastatic squamous cell carcinoma to the parotid gland: Analysis and outcome. *Head Neck.* 2004;26:727–32.
74. Dona E, Veness MJ, Cakir B, Morgan GJ. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the parotid: The role of surgery and adjuvant radiotherapy to achieve best outcome. *ANZ J Surg.* 2003;73:692–6.
75. Veness MJ, Palme CE, Smith M, Cakir B, Morgan GJ, Kalnins I. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes (nonparotid): A better outcome with surgery and adjuvant radiotherapy. *Laryngoscope.* 2003;113:1827–33.
76. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, Gebiski V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: Combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope.* 2005;115:870–5.
77. Wang JT, Palme CE, Morgan GJ, Gebiski V, Wang AY, Veness MJ. Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: Improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy. *Head Neck.* 2012;34:1524–8.
78. Strassen U, Hofauer B, Jacobi C, Knopf A. Management of locoregional recurrence in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Arch Oto-Rhino-L.* 2017;274:501–6.
79. Givi B, Andersen PE, Diggs BS, Wax MK, Gross ND. Outcome of patients treated surgically for lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2011;33:999–1004.
80. 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, extranodal spread, and margin status (item) prognostic score to predict outcome and the need to improve survival. *Cancer.* 2009;115:1883–91.
81. Chen AM, Grekin RC, Garcia J, Bucci MK, Margolis LW. Radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma involving the parotid area lymph nodes: Dose and volume considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:1377–80.
82. Herman MP, Amdur RJ, Werning JW, Dziegielewski P, Morris CG, Mendenhall WM. Elective neck management for squamous cell carcinoma metastatic to the parotid area lymph nodes. *Eur Arch Oto-Rhino-L.* 2016;273:3875–9.
83. Wray J, Amdur RJ, Morris CG, Werning J, Mendenhall WM. Efficacy of elective nodal irradiation in skin squamous cell carcinoma of the face, ears, and scalp. *Radiat Oncol.* 2015;10:199.
84. Apisarnthanarax S, Dhruva N, Ardeshirpour F, Tepper JE, Shores CG, Rosenman JG, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for high-risk nonmelanoma skin carcinomas of the head and neck. *Int J Surg Oncol.* 2011;2011:464829.
85. Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, Kish JA, Deconti RC, Trotti A, et al. Postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2015;37:840–5.
86. Magrini SM, Buglione M, Corvo R, Pirtoli L, Paiar F, Ponticelli P, et al. Cetuximab and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:427–35.
87. Porceddu SV, Poulsen M, Bressel M, Stoneley A, Veness M, Kenny LM, et al. Postoperative concurrent chemo-radiotherapy versus post-operative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomized phase III trial (trans tasman radiation oncology group 05.01 trial; poststudy). *J Clin Oncol.* 2017;2017:6008.
88. Barzilai G, Greenberg E, Cohen-Kerem R, Doweck I. Pattern of regional metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryng Head Neck.* 2005;132:852–6.
89. Bonner JA, Harari PM, Giral J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354:567–78.