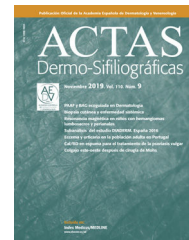




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



COMUNICACIÓN BREVE

Factores de riesgo y mortalidad del carcinoma epidermoide cutáneo de cabeza y cuello



Álvaro Jesús Bernal Martínez^{a,*}, Nieves Fernández Letamendi^a,
Julio Delgado Martínez^b, José Manuel Sampietro de Luis^a,
Lucía Gómez-Escolar Larrañaga^a y Ester Sanz Aranda^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital MAZ Zaragoza, Zaragoza, España

PALABRAS CLAVE

Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo; Metástasis

KEYWORDS

High-risk cutaneous squamous cell carcinoma; Metastasis

Resumen Existe una variante del carcinoma epidermoide cutáneo, denominada de alto riesgo, que se caracteriza por tener una mayor incidencia de metástasis. Algunas características del tumor definen esta variante de alto riesgo, como factores predictores de metástasis, pero todavía no se encuentran bien establecidas. Este es un estudio observacional retrospectivo en el que incluimos 392 casos de carcinoma epidermoide cutáneo de cabeza y cuello. Realizamos un análisis de los factores de riesgo tumorales para el desarrollo de metástasis y la relación entre la presencia de metástasis y la mortalidad del paciente. Únicamente encontramos una relación positiva y significativa entre la invasión tumoral de estructuras extradérmicas y el desarrollo de metástasis. El 6,6% de los tumores desarrollaron metástasis, con una mortalidad del 30,8%. Estos datos se encuentran en concordancia con los resultados publicados en estudios previos.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Risk Factors and Mortality in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

Abstract The variant of cutaneous squamous cell carcinoma, known as high-risk cutaneous squamous cell carcinoma, has a higher incidence of metastasis. Certain characteristics define this high-risk tumor and are predictors of increased risk of metastasis, although the risk factors are not yet well established. This observational retrospective study of 392 cases of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck explored the tumor risk factors for metastasis and the association between metastasis and death. The only factor with a significant

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aj.bernal.martinez@gmail.com (Á.J. Bernal Martínez).

positive association with mortality was tumor invasion of noncutaneous structures. A total of 6.6% of the tumors metastasized, and mortality was 30.8%. These findings are consistent with observations reported in the literature.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El carcinoma epidermoide cutáneo o carcinoma espinocelular cutáneo (CEC) es la segunda neoplasia más frecuente de las neoplasias cutáneas no melanoma¹. El 75-90% aparecen en cabeza y cuello, y de los cánceres cutáneos es el más frecuente con capacidad para metastatizar².

La tasa de metástasis de CEC de cabeza y cuello (CECccyc) es variable según las series. Existe una variante llamada de alto riesgo por tener una mayor capacidad de metastatizar¹⁻³. Esta variante se define por la presencia de un conjunto de criterios, clínicos e histológicos. Esto tiene su reflejo en una mayor mortalidad, con una disminución significativa de la supervivencia a los 5 años¹⁻³. El diagnóstico inicial de metástasis cervicales se realiza con una prueba de imagen, generalmente una TAC. Esto va a determinar la necesidad de tratamiento adyuvante y el pronóstico del paciente. El tratamiento adyuvante, o tratamiento regional, consiste en la linfadenectomía cervical y radioterapia asociada, según los resultados histológicos tras la exéresis.

El objetivo de este artículo es dar a conocer el comportamiento del CECccyc según la presencia de estos criterios de alto riesgo en la población tratada por un servicio de cirugía plástica.

Material y método

Este es un estudio observacional, retrospectivo, en el que incluimos todos los CECccyc intervenidos quirúrgicamente por el servicio de cirugía plástica del Hospital Universitario Miguel Servet durante los años 2006-2011.

Los criterios de inclusión fueron CECccyc con tratamiento quirúrgico escisional y confirmación histológica de carcinoma invasivo. Excluimos aquellos casos en los que se practicó una linfadenectomía cervical que no fue positiva para metástasis, pues esto no permite conocer con certeza el posible desarrollo posterior de metástasis.

Como datos relevantes para el análisis registramos: características demográficas; fallecimiento; causa fundamental de la muerte (CECccyc regional, metastatizado, otras); características tumorales de riesgo: tamaño (alto riesgo ≥ 5 cm, bajo riesgo < 5 cm), grado de diferenciación tumoral (Broders, alto [III] o bajo riesgo [I, II]), márgenes de resección (negativos, afectados), localización del tumor (alto riesgo: labios superior o inferior y pabellón auricular, bajo riesgo: otras), invasión de estructuras profundas extradérmicas (sí/no); aplicación de tratamiento regional (sí/no); resultado de la prueba de imagen diagnóstica (positivo, negativo, no realizada); confirmación histológica de la linfadenectomía cervical tras la prueba de imagen (metástasis,

no metástasis); aparición de metástasis (sí/no). El estudio incluye tumores estadiados según las ediciones 6.^a (antes de 2010) y 7.^a (a partir de 2010) de la AJCC. Dado que se trata de un estudio retrospectivo, hemos tenido que adaptar y unificar las variables seleccionadas como características tumorales de riesgo a los registros disponibles.

Realizamos un análisis de la relación entre las variables tumorales de riesgo, de forma individual y en su conjunto (número de factores de alto riesgo) y el riesgo de desarrollar metástasis. Para este análisis excluimos aquellos casos que recibieron linfadenectomía y posteriormente no desarrollaron metástasis. Estudiamos la relación entre la presencia de metástasis y la mortalidad del paciente.

Para analizar la significación de las diferencias entre las distintas variables categóricas utilizamos el test estadístico de χ^2 y la elaboración de tablas de contingencia. Empleamos la regresión logística y el test de Wald para analizar la relación entre las características del tumor y el desarrollo de metástasis. Significación estadística de $\alpha = 0,05$.

Todos los análisis estadísticos los hicimos con el programa Statistical Package for Social Sciences, version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

Incluimos 392 casos de CECccyc. De estos, 26 desarrollaron metástasis. El seguimiento mínimo fue de 5 años. En la **tabla 1** se reflejan los datos generales de la muestra a estudio. Los tumores con márgenes quirúrgicos afectados, invasión extradérmica y un estadio de III (carcinomas T4 o N1 en la 6.^a clasificación de la AJCC, T3 o N1 según la 7.^a) tuvieron una mayor incidencia de metástasis ($p < 0,05$). La **tabla 2** muestra la distribución de pacientes que desarrollaron metástasis por CECccyc y sus características.

Al aplicar la regresión logística para conocer la influencia de las características del tumor en el desarrollo de metástasis (tamaño de riesgo, Broders de riesgo, márgenes, localización, invasión de estructuras profundas, número de factores de alto riesgo), el estadístico de Wald solo indica significación para la variable invasión profunda ($p = 0,0001$; OR 10,32). Además, la relación entre invasión profunda y tamaño tumoral (< 50 mm, ≥ 50 mm) resultó positiva ($p = 0,004$).

Discusión

El CECcAR se define como aquel tumor con características desfavorables de riesgo para desarrollar metástasis subclínicas en los ganglios linfáticos regionales⁴. Estas características, o factores de alto riesgo, todavía no se

Tabla 1 Características generales de la muestra

	Variable	n (%)	N= 392	Metástasis por CEC (n=26)	No metástasis por CEC (n=366)	p
Género	Mujer	n (%)	93 (23,7)	7 (7,5)	86 (92,5)	0,692
	Varón	n (%)	299 (76,3)	19 (6,4)	280 (93,6)	
Muerte a los 5 años	No	n (%)	201 (51,3)	9 (4,5)	192 (95,5)	0,079
	Sí	n (%)	174 (47,5)	17 (8,9)	191 (48,7)	
Tamaño de riesgo	No (<50 mm)	n (%)	370 (94,4)	23 (6,2)	347 (93,8)	0,289
	Sí (>= 50 mm)	n (%)	22 (5,6)	3 (13,6)	19 (86,4)	
Broders de alto riesgo	No (<III)	n (%)	312 (88,6)	20 (6,4)	292 (93,6)	0,396
	Sí (III)	n (%)	40 (11,4)	4 (16,7)	36 (90)	
Márgenes	Libres	n (%)	349 (89)	16 (4,6)	333 (95,4)	0
	Afectados	n (%)	43 (11)	10 (23,3)	33 (76,7)	
Localización de alto riesgo	Sí	n (%)	95 (24,2)	6 (6,3)	89 (93,7)	0,911
	No	n (%)	297 (75,8)	20 (6,7)	277 (93,3)	
Invasión profunda	No	n (%)	332 (84,7)	11 (3,3)	321 (96,7)	0
	Sí	n (%)	60 (15,3)	15 (25)	45 (75)	
Estadio tumoral (AJCC)	I-II	n (%)	328 (83,7)	8 (2,4)	320 (97,6)	0
	III	n (%)	64 (18,8)	18 (28,1)	46 (71,9)	

Tabla 2 Pacientes con metástasis de carcinoma escamoso cutáneo de cabeza y cuello. Incidencia y mortalidad

		Total n (%)	Metástasis por CEC n (%)		p
			No (93,4)	Sí (6,6)	
Incidencia					
Causa fundamental de muerte	Otra/no fallecimiento	378 (96,4)	361 (98,6)	17 (65,4)	0,0001
	CEC local	6 (1,5)	5 (1,4)	1 (3,8)	
	CEC metastatizado	8 (2)	0 (0)	8 (30,8)	
		392 (100)	366 (100)	26 (100)	

encuentran bien establecidas⁵⁻⁷ y son múltiples las publicaciones que tratan de definir los criterios que permitan desarrollar un modelo pronóstico para este tipo de lesiones.

De acuerdo con una revisión de 2014, solo la diferenciación histológica, localización anatómica, espesor, diámetro, invasión perineural y linfovascular e inmunosupresión son factores de riesgo independientes para CECC². En nuestro trabajo incluimos en el análisis 4 de estas 6 variables. Por tratarse de un estudio retrospectivo, los datos para la invasión perineural y linfovascular y el estado de inmunidad del paciente no pudieron recogerse adecuadamente. En cualquier caso, la última modificación del sistema de estadiificación de la AJCC⁸ no incluye como factores de alto riesgo el estado inmune o la invasión linfovascular.

A estas variables añadimos la afectación de los márgenes tras la escisión y el número total de factores de alto riesgo. Está descrito que la afectación de márgenes está asociada con la supervivencia del paciente⁹. En nuestro hospital se encuentra protocolizado que la afectación de márgenes requiere ampliaciones de la cicatriz de exéresis hasta negativizar el resultado. Observamos que la afectación de márgenes y la invasión de estructuras extradérmicas tienen una mayor incidencia de metástasis tumoral. No obstante, ninguna de estas variables puede considerarse como un predictor de metástasis por sí sola⁴ y numerosos estudios coinciden en que es la combinación de varias de estas características lo que define el riesgo de estos tumores^{1,2,5,7,10-12}.

En cualquier caso, incidimos en la importancia de conseguir una extirpación completa con bordes quirúrgicos negativos en este tipo de carcinomas.

Tras el análisis multivariante, la única característica en la que observamos una relación estadísticamente significativa con la aparición de metástasis fue la invasión de estructuras profundas ($p=0,0001$; OR 10,32), con una incidencia de metástasis de 25%, respecto al 3,3% de aquellos tumores que no invadían profundamente. Esto coincide con otros trabajos que han llevado a cabo análisis similares para la elaboración de modelos predictivos para el desarrollo de metástasis en el CECC^{4,10} y con los trabajos de Martorell, quien establece el espesor como el factor predictor independiente de metástasis más importante¹. En nuestro caso, definimos invasión profunda como la infiltración tumoral de estructuras extradérmicas. Asimismo, encontramos que un tamaño tumoral mayor de 5 cm y la invasión profunda se encuentran directamente relacionados ($p=0,003$).

En nuestro estudio incluimos 22 casos de tumores mayores de 5 cm. Se trata de una serie con un número elevado de casos poco frecuente en la bibliografía. Consideramos que esto se debe a la distribución geográfica y características de la población que abarca nuestro hospital, y que llevan a un retraso en el diagnóstico y derivación al servicio de cirugía plástica. Estos tumores presentaron una tasa de metástasis mayor que los de menor tamaño (13,6% frente a 6,2%; $p=0,172$).

En la mayoría de las publicaciones previas se establece como factores de riesgo de metástasis un diámetro tumoral de más de 2 cm^{1,7,11-13} y un índice de Breslow de 4 mm^{4,5,11,14}. En nuestro estudio encontramos una relación estadísticamente significativa para el riesgo de metástasis con tumores de un tamaño mayor de 5 cm, lo cual no indica que no estemos de acuerdo con los resultados obtenidos en otros estudios anteriores. En cuanto al índice de Breslow, por tratarse de un estudio retrospectivo, en el análisis histológico solo encontramos registrado el nivel de Clark: por esto elegimos la variable invasión profunda para definir el crecimiento en profundidad.

El tiempo de seguimiento de los pacientes con estos tumores fue de un mínimo 5 años, ya que el 96% de las metástasis ocurren durante este tiempo². La tasa de metástasis de CECccyc es variable entre publicaciones y dentro de ellas: del 0,1% al 47,3%^{2,3,5,11,13}. No existe, por tanto, un valor consensuado en la incidencia de metástasis de estos tumores.

En nuestro caso observamos una frecuencia de metástasis total del 6,6%. Este valor hace referencia a la totalidad de los tumores. No los clasificamos según el nivel de riesgo, pues consideramos que los criterios para hacerlo todavía no están bien establecidos. Las diferencias con otras publicaciones pueden explicarse porque cada autor determina el riesgo tumoral tomando características distintas y porque es posible que la tasa de metástasis aumente con el seguimiento^{2,13}.

El desarrollo de metástasis implica un mayor riesgo de mortalidad para el paciente. Como en el caso anterior, las tasas de supervivencia varían según las instituciones. En general, la supervivencia del CECc metastásico no tratado es inferior al 35% a los 5 años^{2,3,5}. En este estudio objetivamos una mortalidad del 30,8% (tabla 2). No obstante, en la totalidad de la muestra la causa fundamental de la muerte por CECccyc fue la invasión tumoral local (síndrome constitucional, hemorragia aguda) en 7 pacientes (uno de ellos presentaba ya metástasis regionales) y el desarrollo de metástasis en 8. Esta situación aparece poco documentada en la bibliografía y es que, pese a que las metástasis suponen una causa de mortalidad en el CECc, una proporción significativa de muertes se deben a la propia invasión local. En cualquier caso, en este estudio la mayoría de las muertes se debieron a una causa distinta al CECc (96,4%) y solo 8 pacientes de los 26 con metástasis murieron debido a esta causa. Por esto, los resultados de este estudio deben interpretarse con precaución, pues desconocemos si aquellos pacientes que murieron por motivos distintos al CECc hubieran desarrollado metástasis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Martorell-Calatayud A, Sanmartín Jimenez O, Cruz Mojarrieta J, Guillén Barona C. Cutaneous squamous cell carcinoma: Defining the high-risk variant. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:367-79.
2. Brougham ND, Tan ST. The incidence and risk factors of metastasis for cutaneous squamous cell carcinoma-implications on the T-classification system. *J Surg Oncol.* 2014;110:876-82.
3. Kwon S, Dong ZM, Wu PC. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: Clinical experience and review of literature. *World J Surg Oncol.* 2011;9:80.
4. Veness MJ. Treatment recommendations in patients diagnosed with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas Radiol.* 2005;49:365-76.
5. Jennings L, Schmults CD. Management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3:39-48.
6. 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.
7. Miller SJ. Defining, treating, and studying very high-risk cutaneous squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 2010;146:1292-5.
8. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7.^a ed. Nueva York: Springer; 2009.
9. 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 Extracapsular spread, and Margin status (ITEM) prognostic score to predict outcome and the need to improve survival. *Cancer.* 2009;115:1883-91.
10. Krediet JT, Beyer M, Lenz K, Ulrich C, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, et al. Sentinel lymph node biopsy and risk factors for predicting metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2015;172:1029-36.
11. Nuño-González A, Vicente-Martín FJ, Pinedo-Moraleda F, López-Estebananz JL. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:567-78.
12. Peat B, Insull P, Ayers R. Risk stratification for metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *ANZ J Surg.* 2012;82:230-3.
13. Gore SM, Shaw D, Martin RC, Kelder W, Roth K, Uren R, et al. Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2016;38Suppl:E884-9.
14. Altuna Mariezkurrena, et al. Palpation and CT to evaluate the cervical adenopathies in head and neck tumours. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2004;55:182-9.