

GUÍA CLÍNICA DE ACTUACIÓN MULTIDISCIPLINAR EN EL CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA



ISBN 978-84-09-31258-0

Depósito legal J-362-2021

Reservados todos los derechos. No se permite la reproducción total o parcial de esta obra, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros) sin autorización previa y por escrito de los titulares del copyright. La infracción de dichos derechos puede constituir un delito contra la propiedad intelectual.

Impreso por Punto DIP Linares

Calle Viriato 11 local. – 23700 Linares (Jaén)

clienteslinares@puntodip.es

**GUIA CLINICA DE ACTUACION
MULTIDISCIPLINAR EN EL CÁNCER DE PIEL
NO MELANOMA**

Coordinación

Ricardo Ruiz Villaverde

Jefe de Servicio de Dermatología y Venereología

Vanessa Gabriela Jerviz Guía.

Facultativo Especialista de área de Oncología Radioterápica

PROLOGO

En la actualidad, el cáncer de piel a nivel mundial es una patología con una frecuencia de progresión ascendente. En España y en Granada, igualmente su incremento también ha seguido esta misma tendencia. Dentro de los tumores cutáneos no melanoma, destacamos el Carcinoma Basocelular o de células basales, la tumoración cutánea maligna más frecuente en todo el mundo. El Carcinoma Epidermoide cutáneo o de células escamosas ocupa el segundo lugar en frecuencia y cursa, en algunos casos, con metástasis en los ganglios regionales que son las causantes del aumento de las tasas de mortalidad. Por ello, las estrategias actuales están diseñadas en diagnosticar y tratar adecuadamente estas lesiones de forma precoz y así poder controlar la mortalidad debida a los mismos. El abordaje diagnóstico de ambos, en especial del carcinoma de células escamosas, así como su tratamiento en escenarios cada vez más complejos han hecho la necesidad de trabajar mediante comités multidisciplinares, como el que existe en nuestro hospital, el Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Este Comité integra diferentes servicios en los que incluimos

- Servicio de Dermatología.
- Servicio de Oncología Radioterápica.
- Servicio de Anatomía Patológica.
- Servicio de Oncología Médica.
- Servicio de Otorrinolaringología.
- Servicio de Radiofísica Hospitalaria.

y servicios externos, colaboradores provinciales:

- Servicios de Cirugía Oral y Maxilofacial.
- Servicio de Cirugía Plástica.

Sólo de esta manera conseguiremos ofertar la mejor calidad asistencial para nuestros pacientes, en el diagnóstico, tratamiento y prevención de una patología tan compleja. La presente guía pretende ser un punto de base para conseguir unificar criterios y facilitar los objetivos que nos hemos impuesto en dicho abordaje.

AUTORES

(Orden Alfabético)

Francisco Manuel Almazán Fernández. Servicio de Dermatología

Angela Ayén Rodríguez. Servicio de Dermatología

Paula Blasco Valls. Servicio de Oncología Radioterápica

Ana Gil Villalba. Servicio de Dermatología

Rebeca Hernández Rodríguez. Servicio de Radiofísica hospitalaria

Vanessa G. Jerviz Guía. Servicio de Oncología Radioterápica

Laura Linares González. Servicio de Dermatología

Omar López Rodríguez. Servicio de Oncología Médica.

José María Llamas Molina. Servicio de Dermatología

Aurelio Martín Castro. Servicio de Anatomía Patológica

Juan Martín-Lagos Martínez. Servicio de ORL

David Moyano Bueno. Servicio de Dermatología

Francisco José Navarro Triviño. Servicio de Dermatología

Maria Dolores Pegalajar García. Servicio de Dermatología

Israel Perez Lopez. Servicio de Dermatología

Francisco M. Ramos Pleguezuelos. Servicio de Anatomía Patológica

Laura Rodríguez-Alcala. Servicio de ORL

Teresa Ródenas Herranz. Servicio de Dermatología

Ricardo Ruiz Villaverde. Servicio de Dermatología

Silvia Sequero López. Servicio de Oncología Médica

Cristina Vásquez López. Servicio de ORL

Jorge Juan Vega Castillo. Servicio de Dermatología

INDICE

Capítulo 1. Introducción

Capítulo 2. Epidemiología del Cáncer Cutáneo no melanoma

Capítulo 3. Diagnóstico clínico inicial

Capítulo 4. Estadificación del Cáncer cutáneo no melanoma

Capítulo 5. Diagnóstico Anatomopatológico

Capítulo 6. Tratamiento médico de la lesión primaria

Capítulo 7. Tratamiento quirúrgico de la lesión primaria

Capítulo 8. Tratamiento quirúrgico avanzado: Vaciamiento cervical

Capítulo 9. Radioterapia externa

Capítulo 10. Braquiterapia

Capítulo 11. Tratamiento sistémico del cáncer cutáneo no melanoma

Capítulo 11. Seguimiento del cáncer cutáneo no melanoma

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

Vanessa G. Jerviz Guía. Paula Blasco Valls.

El cáncer de piel no melanoma representa una patología muy frecuente entre la población europea, que ha visto incrementada su incidencia debido al aumento de la supervivencia de la población en general y, por tanto, de la posibilidad de su aparición; así como una mayor concienciación de los profesionales sanitarios y de la sociedad en general de su importancia en el diagnóstico precoz y su tratamiento.

Actualmente el cáncer cutáneo precisa un abordaje multidisciplinar. Como puertas de entrada al proceso diagnóstico se encuentran fundamentalmente los profesionales de Atención Primaria y el Servicio de Dermatología. Estos profesionales tienen un papel fundamental en la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento del cáncer de piel, especialmente en estadios muy precoces.

Por otro lado, los oncólogos, tanto médicos como radioterápicos han ido adquiriendo cada vez más protagonismo asociado al desarrollo de nuevas terapias en el cáncer de piel.

El diagnóstico anatomopatológico ha ganado relevancia en los últimos años con la incorporación de novedosas técnicas de biología molecular que permiten predecir mejor el pronóstico de estos pacientes e incluso, en determinados casos, la respuesta al tratamiento.

El objetivo principal de este trabajo es concretar el manejo habitual de la patología maligna de la piel más frecuente: el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células basales. En esta obra se revisarán los protocolos propios de cada Servicio que participan en el Comité Multidisciplinar en el que se debaten los casos para así consensuar y unificar criterios con el fin de generar un trabajo eficaz y adecuado en los casos clínicos planteados y con ello mejorar la calidad en la atención de nuestros pacientes.

CAPÍTULO 2. EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER CUTANEO NO MELANOMA

Ángela Ayén-Rodríguez, Teresa Ródenas-Herranz, Laura Linares-González, Israel Pérez-López

2.1 CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS

El cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) es el cáncer más frecuente en el ser humano. Este término abarca al carcinoma de células basales (Carcinoma de células basales) y al carcinoma de células escamosas o carcinoma espinocelular (Carcinoma de células escamosas), ambos derivados de los queratinocitos epidérmicos. El Carcinoma de células basales representa el 70% y el Carcinoma de células escamosas el 25% de todos los tumores cutáneos no melanoma. Aunque estos tumores son clínica y patológicamente distintos, presentan algunas características comunes y con frecuencia se clasifican bajo el término CCNM con fines de planificación sanitaria, notificación en registros de cáncer y estudios epidemiológicos.

A diferencia de otros cánceres epiteliales, el CCNM rara vez produce metástasis, por lo que la tasa de mortalidad asociada a estos tumores es baja. Su alta incidencia en relación con el resto de los tumores y las dificultades en su cuantificación hace que no sean habitualmente incluidos en los diferentes registros de cáncer poblacionales lo que dificulta la medición de la morbilidad y los costes sanitarios asociados a esta enfermedad. Sin embargo, dada la alta prevalencia de CCNM y la frecuente aparición de múltiples tumores primarios en los individuos afectados, es preciso considerarlo un problema de salud pública. En los Estados Unidos se diagnosticaron en 2012 5,4 millones de casos de CCNM en una población de 3,3 millones de personas (1).

La principal causa externa asociada a su aparición es la radiación solar ultravioleta (RUV), siendo la inmunosupresión otro factor de riesgo establecido, demostrado por las altas tasas de Carcinoma de células escamosas en receptores de trasplantes de órganos. El uso de cabinas solares y ciertos trastornos genéticos (xeroderma pigmentoso, síndrome de Ferguson-Smith, albinismo oculocutáneo, epidermodisplasia verruciforme) también son condiciones asociadas al desarrollo de Carcinoma de células escamosas.

La presencia de queratosis actínicas (QA) en la piel dañada por el sol es uno de los predictores más fiables de aparición de Carcinoma de células escamosas. Las queratosis actínicas son lesiones hiperqueratósicas que aparecen sobre piel adulta expuesta al sol de forma crónica. Suponen áreas focales de proliferación y diferenciación anómalas, con bajo riesgo de progresión a Carcinoma de células escamosas invasivo, aunque la verdadera tasa de transformación maligna

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

no está del todo establecida. La probabilidad de que se desarrolle un Carcinoma de células escamosas a partir de una QA se estimó en 0,075–0,096% por lesión-año (2) si bien para una persona con un promedio de 7,7 QA, la incidencia de Carcinoma de células escamosas aumentaría hasta un 10,2% en 10 años (3).

El "campo de cancerización", definido histológicamente como zonas de piel con queratinocitos que presentan mutaciones precancerosas específicas, se manifiesta clínicamente como áreas con signos de daño actínico grave y representa un riesgo elevado de desarrollar un Carcinoma de células escamosas (4). La prevalencia de QA es alta en muchos países y está influida por la cantidad de RUV, la proporción de individuos susceptibles en la población y el tiempo dedicado a actividades recreativas y laborales al aire libre. Estudios epidemiológicos en Reino Unido e Irlanda muestran una prevalencia del 19-24% de al menos una QA en personas mayores de 60 años.

Las QAs son más frecuentes en personas de edad avanzada. En un estudio del Reino Unido, la prevalencia global de QA fue del 15,4% en hombres y del 5,9% en mujeres mayores de 40 años y 34% y 18% en hombres y mujeres, respectivamente, de 70 años o más (5). Australia informa de tasas de prevalencia muy altas del 55% y el 37% en hombres y mujeres de entre 30 y 70 años, respectivamente (6). Son comunes en ambos sexos aunque existe cierta predominancia en los hombres. Los pacientes con QA pueden presentar otros cánceres de piel inducidos por RUV. Un estudio europeo de casos y controles mostró que el Carcinoma de células escamosas fue la neoplasia cutánea más frecuente (58%) que coexistió con QA, seguido del Carcinoma de células escamosas (30%), el melanoma in situ (12%) y el melanoma invasivo (6%)(7).

La enfermedad de Bowen (EB) es una forma de Carcinoma de células escamosas intraepidérmico (in situ) caracterizada por una placa persistente, eritematosa, escamosa o con costra, con crecimiento progresivo, aunque ocasionalmente se produce una regresión parcial espontánea. El riesgo de progresión a Carcinoma de células escamosas invasivo es del 3-4%, pero aumenta al 10% en lesiones genitales y anales (8). Se estima que la incidencia en la población blanca de Estados Unidos oscila entre 14,9/100 000 y 27,8/100 000 casos por año. La EB puede ocurrir a cualquier edad, pero es mucho más común en pacientes mayores de 60 años si bien la inmunosupresión se asocia con su aparición en grupos de edad más jóvenes (5).

El carcinoma espinocelular (Carcinoma de células escamosas) tiene su origen en la proliferación de queratinocitos epidérmicos o estructuras anexiales (glándulas ecrinas o unidades pilosebáceas). Es una enfermedad heterogénea tanto etiológica como clínicamente, con diferentes factores de riesgo implicados en su desarrollo. Las tasas de incidencia más altas de Carcinoma de células escamosas se observan en personas con un fenotipo sensible al sol (ojos, piel y color de cabello claros y piel propensa a quemaduras solares).

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

La epidemiología de la enfermedad ha cambiado en los últimos 50 años, con una disminución en la importancia de la exposición ocupacional a carcinógenos químicos y un aumento en la proporción de casos secundarios a la exposición recreativa al sol y una población más envejecida. Además, enfermedades como la infección por VIH, la introducción de terapias inmunosupresoras para prevenir el rechazo de órganos trasplantados y la terapia con psoraleno y UVA (PUVA), han dado lugar a la aparición de nuevos grupos de riesgo, con mayor susceptibilidad al desarrollo de Carcinoma de células escamosas (9).

El Carcinoma de células escamosas es el segundo cáncer de piel más frecuente después del Carcinoma de células basales y diferentes estudios sugieren una tendencia creciente en su incidencia en los últimos años (10). Este aumento de la incidencia en las últimas décadas podría explicarse por una detección precoz, el aumento de las actividades al aire libre, la popularización del bronceado artificial, el uso frecuente de fármacos inmunosupresores y el aumento de la esperanza de vida media. Los hombres tienen más riesgo de desarrollar Carcinoma de células escamosas con mayor tendencia a la localización en cabeza y cuello, mientras que en las mujeres es más frecuente que aparezca en miembros inferiores.

Los datos de Estados Unidos y Australia sugieren una incidencia anual media de Carcinoma de células escamosas de 290 y 387/100 000 personas-año, respectivamente. La incidencia de Carcinoma de células escamosas aumenta con la edad siendo mayor en hombres y mujeres de 85 años o más (26,9/100 000 personas-año) en comparación con una incidencia de 4,02/100 000 personas-año en el grupo de ≤ 64 años (5). Dado que la RUV es el principal factor de riesgo asociado con el desarrollo del Carcinoma de células escamosas, la incidencia se duplica con cada 8-10° de disminución en latitud y es más alta cerca del ecuador terrestre (11). El Carcinoma de células escamosas es predominantemente una enfermedad de poblaciones blancas, siendo especialmente frecuente en personas con alta exposición al sol ambiental. En general, el Carcinoma de células escamosas es poco común en personas de piel oscura, siendo aún así el cáncer cutáneo más frecuente en afroamericanos. En poblaciones de raza negra, el tumor generalmente asienta en áreas que no están expuestas al sol y su etiología se asocia a traumatismos, albinismo, cicatrices tras quemaduras, radiación ionizante, inflamación crónica o al lupus eritematoso discoide crónico.

En España, diversos estudios muestran una tasa de incidencia global para el Carcinoma de células escamosas de 38,16/100000 personas-año. Estos datos se encuentran en el rango bajo de incidencia junto con países como Alemania o Eslovaquia, y por debajo de países como Suecia, Suiza o Gales(12).

Aunque la mayoría de los Carcinoma de células escamosas se tratan localmente sin secuelas, aproximadamente el 5% de los pacientes desarrollan metástasis, generalmente a los ganglios linfáticos. En los Estados Unidos durante los años 2011 a 2017, la tasa de mortalidad del

carcinoma queratinocítico fue de 1,24 por 100.000 personas-año. Durante dicho periodo, 31.904 muertes se atribuyeron a este tumor (13). Diversos factores de riesgo clínicos y patológicos que condicionan un peor pronóstico han sido identificados, entre los que se incluyen el tamaño y espesor tumoral, el grado de diferenciación, la invasión perineural, la invasión más allá del tejido subcutáneo y una localización de alto riesgo. El Carcinoma de células escamosas de cabeza y el cuello tiene resultados potencialmente peores que en otras localizaciones con una mayor tasa de metastización ganglionar. Los factores de riesgo asociados a una mayor tasa de metástasis son la inmunosupresión y la localización en labio y pabellón auricular (14).

2.1.1. RADIACIÓN ULTRAVIOLETA

La exposición a la radiación ultravioleta (UV) es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de Carcinoma de células escamosas, siendo la radiación UVB la principal responsable dentro del espectro. El mecanismo etiopatogénico se basa en la generación de daño en el ADN, que si no se repara puede provocar cambios cancerígenos por la acumulación de mutaciones (15). Existe una fuerte relación entre el nivel de exposición solar acumulada y el riesgo de Carcinoma de células escamosas. Un metaanálisis encontró un riesgo dos veces mayor de Carcinoma de células escamosas en personas con exposición ocupacional a la luz UV por trabajo al aire libre en comparación con aquellos sin exposición ocupacional (16). Pero también la exposición a fuentes artificiales de radiación UV aumenta el riesgo Carcinoma de células escamosas, encontrándose un aumento significativo de la incidencia con el uso de cabinas de bronceado interiores y la terapia con radiación UVA y psolareno oral (PUVA) para el tratamiento de la psoriasis cutánea (17). Las características fenotípicas que predisponen a las personas a una mayor sensibilidad al sol, como el color de ojos, el color del cabello y el color de la piel, también juegan un papel importante en la mediación del riesgo de Carcinoma de células escamosas (18). El color claro de la piel, el pelo rojo y los colores de ojos distintos del marrón se han asociado con un mayor riesgo de Carcinoma de células escamosas.

2.1.2. RADIACIÓN IONIZANTE

Se ha demostrado que la radiación ionizante induce Carcinoma de células escamosas en animales y seres humanos, ya sea debido a un accidente o exposición ocupacional, o como medio de tratamiento para afecciones dermatológicas benignas como acné, dermatitis y hemangiomas (19). El factor de riesgo más importante es la dosis total acumulada, que está inversamente relacionada con el periodo de latencia para el desarrollo del Carcinoma de células escamosas.

2.1.3. INMUNOSUPRESIÓN

La inmunosupresión es otro factor de riesgo importante para el Carcinoma de células escamosas. Se ha demostrado que la inmunosupresión crónica, ya sea iatrogénica o no iatrogénica, aumenta significativamente su incidencia. Este riesgo está relacionado con la duración y la intensidad de la inmunosupresión, además de con el tipo de régimen inmunosupresor. La incidencia de Carcinoma de células escamosas es de 65 a 250 veces mayor en receptores de trasplantes de órganos en comparación con la población general (20). El Carcinoma de células escamosas en estos pacientes tiende a surgir a una edad más temprana, con mayor carga tumoral, mayor propensión a la recidiva y una mayor mortalidad específica de la enfermedad. Otra fuente de inmunosupresión son los pacientes con neoplasias hematopoyéticas como el linfoma no Hodgkin o la leucemia linfocítica crónica (LLC), no solo por la propia enfermedad sino también por el tratamiento de la misma (21). Así, los pacientes con LLC tienen un riesgo de 8 a 10 veces mayor de desarrollar Carcinoma de células escamosas en comparación con la población general.

El riesgo de Carcinoma de células escamosas también aumenta en pacientes tratados con fármacos inmunosupresores como corticoides orales, ciclosporina, azatioprina o inhibidores de TNF alfa por trastornos inflamatorios crónicos tipo enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide (22). Otras afecciones que deterioran el sistema inmunológico, incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), también están asociadas con una mayor incidencia de Carcinoma de células escamosas (22).

2.1.4. INFLAMACIÓN CRÓNICA

Se ha observado un mayor riesgo de Carcinoma de células escamosas en procesos inflamatorios crónicos de muy larga duración, como los que se observan en heridas crónicas, quemaduras antiguas u otras cicatrices, úlceras en las piernas o tractos sinusales. Se ha demostrado que esta forma de Carcinoma de células escamosas es más agresiva que la que surge en la piel dañada por los rayos UV (23).

La prevalencia de Carcinoma de células escamosas asociado con hidradenitis supurativa (HS) es de aproximadamente 4,6% y es más común entre los hombres. La HS de larga duración y la afectación de los glúteos y las áreas perineales aumentan el riesgo de transformación maligna. El desarrollo de Carcinoma de células escamosas es probablemente multifactorial y puede explicarse por la irritación crónica y la inflamación características de la HS en asociación con otros factores de riesgo como el consumo de tabaco (24).

2.1.5.EXPOSICIÓN A SUSTANCIAS QUÍMICAS

La exposición crónica al **arsénico** se ha asociado con una mayor incidencia de Carcinoma de células escamosas, Carcinoma de células basales y otras neoplasias malignas. Un estudio poblacional que investigaba el riesgo de cáncer de piel en relación con las concentraciones de arsénico en las uñas de los pies encontró que aquellos con concentraciones de arsénico por encima del percentil 97 tenían un riesgo dos veces mayor de desarrollar Carcinoma de células escamosas en comparación con aquellos con niveles bajos a moderados de exposición al arsénico (25).

Varios estudios han demostrado que los trabajadores con exposición cutánea a **hidrocarburos aromáticos policíclicos** como alquitrán, brea, aceite de esquisto, creosota, asfalto y hollín de chimenea tienen un mayor riesgo de Carcinoma de células escamosas, especialmente en localización escrotal (26).

Por último, una revisión sistemática con metaanálisis que examinó la relación entre el tabaquismo y el riesgo de Carcinoma de células escamosas encontró un aumento del 52% en el riesgo de Carcinoma de células escamosas entre los fumadores actuales en comparación con los que nunca habían fumado (27).

2.1.6. TRASTORNOS GENÉTICOS

Se han identificado varios genes asociados con el Carcinoma de células escamosas en pacientes con diferentes tipos de trastornos hereditarios. Estas mutaciones se relacionan con defectos en la reparación del ADN, la pigmentación o vías de señalización clave, y están asociados con distintos fenotipos (28).

- Los pacientes con **xeroderma pigmentoso (XP)** tienen una grave sensibilidad al sol debido a mutaciones en varios genes que son responsables de reparar el daño del ADN inducido por los rayos UV. Como resultado de estas mutaciones, los pacientes con XP experimentan una degeneración significativa de las regiones expuestas al sol, y tienen una mayor incidencia de Carcinoma de células escamosas y otras neoplasias malignas cutáneas, siendo el Carcinoma de células escamosas la principal causa de muerte.
- Varios estudios han demostrado que las personas con **albinismo oculocutáneo**, un trastorno de la producción de la melanina, tienen un mayor riesgo de desarrollar un Carcinoma de células escamosas agresivo.

- Los pacientes con **epidermólisis ampollosa** tienen un mayor riesgo de desarrollar múltiples Carcinoma de células escamosas, principalmente en las heridas y cicatrices debidas a esta patología.
- La **epidermólisis verruciforme (EV)** es un trastorno poco común que se caracteriza por una susceptibilidad anormal a las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH). Los pacientes a menudo forman lesiones cutáneas verrugosas crónicas que se convierten en Carcinoma de células escamosas en aproximadamente la mitad de los casos, por lo general en la cuarta y quinta décadas de la vida.
- La **enfermedad de Ferguson-Smith** es un trastorno caracterizado por mutaciones en genes que participan en la regulación de varios procesos celulares. Los pacientes con esta enfermedad desarrollan múltiples Carcinoma de células escamosas, que suelen crecer rápidamente durante unas pocas semanas antes de retroceder espontáneamente, dejando cicatrices en el sitio de los tumores
- El **síndrome de Rothmund-Thomson (SRT)** es un trastorno poco común, debido a mutaciones en un gen responsable de regular los procesos de replicación, transcripción y reparación del ADN, que se caracteriza por eritema generalizado, edematización y formación de ampollas, que en los primeros 6 meses de vida conduce gradualmente a poiquilodermia (aumento o disminución de la pigmentación y adelgazamiento de la piel). Se ha documentado un aumento de la frecuencia de Carcinoma de células escamosas entre estos pacientes; sin embargo, se desconoce la incidencia exacta de Carcinoma de células escamosas.
- El **síndrome de Bloom (SB)**, trastorno debido a mutaciones en genes que participan en la replicación y reparación del ADN, se caracteriza por un severo retraso del crecimiento, infecciones recurrentes, diabetes y predisposición a las neoplasias malignas. Los pacientes suelen presentar enrojecimiento y erupciones escamosas en las regiones de la piel expuestas al sol. El Carcinoma de células escamosas representa aproximadamente el 14% de los tumores diagnosticados en pacientes con SB.
- Otras condiciones genéticas tales como la anemia de Fanconi, disqueratosis congénita y síndrome de Werner también se han asociado con un aumento del riesgo de Carcinoma de células escamosas.

2.1.7. INFECCIONES POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

Varios estudios han informado de un mayor riesgo de Carcinoma de células escamosas entre individuos con infección por VPH, principalmente por betapapilomavirus. Sin embargo, existe controversia respecto a este tema ya que otros estudios no han encontrado una relación significativa entre la infección por VPH y el riesgo de Carcinoma de células escamosas. Los resultados de estos estudios sugieren que la infección por VPH puede jugar un papel temprano

en la ruta hacia la formación de Carcinoma de células escamosas (quizás induciendo displasia) pero probablemente no sea un factor determinante en la formación y mantenimiento de tumores de Carcinoma de células escamosas. Una excepción a esto es el Carcinoma de células escamosas anogenital y del pliegue ungueal, en los que se ha visto una asociación significativa con la infección por VPH (29).

2.1.8. FÁRMACOS

Los **inhibidores de BRAF** como vemurafenib, dabrafenib o encorafenib utilizados en el tratamiento del melanoma metastásico con mutación BRAF, tiene como efecto secundario más frecuente la formación de Carcinoma de células escamosas (30). Los pacientes desarrollan Carcinoma de células escamosas esporádicos bien diferenciados típicamente dentro de las 8 a 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento.

El **voriconazol** es un medicamento antifúngico muy eficaz que se utiliza ampliamente para tratar infecciones fúngicas graves en pacientes inmunosuprimidos. Uno de los efectos secundarios del uso prolongado de voriconazol es la fotosensibilidad, que puede provocar un eritema similar a una quemadura solar en las áreas expuestas de la piel, particularmente la cabeza y el cuello, las manos y los antebrazos. También se ha informado una mayor incidencia de Carcinoma de células escamosas entre los pacientes inmunosuprimidos tratados con voriconazol, incluidos los casos de tumores agresivos que progresan rápidamente y conducen a la muerte (31).

El uso de **diuréticos** fotosensibilizantes (Diuréticos tiazídicos) se ha asociado con una mayor incidencia de Carcinoma de células escamosas. Los estudios han demostrado un riesgo dos veces mayor de Carcinoma de células escamosas entre los usuarios de diuréticos en comparación con los no usuarios (32).

Los **anticonceptivos orales** también han sido estudiados como posible causa de aumento de incidencia de Carcinoma de células escamosas entre mujeres. Sin embargo se necesitan estudios más amplios y bien controlados para investigar la base etiológica de esta asociación (33).

2.1.9. OTROS FACTORES

Los factores dietéticos y antropométricos también se han relacionado con el Carcinoma de células escamosas, aunque se trata de asociaciones poco estudiadas y por tanto controvertidas (34). Sobrepeso y obesidad se asociaron inversamente con el Carcinoma de células escamosas en un análisis combinado de cohortes en los EE. UU. Aunque parece que esta asociación se debía a una falta de exposición solar entre las personas con elevado índice de masa corporal (IMC).

Con respecto a la dieta solo se ha detectado un posible efecto protector de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en la dieta por consumo de pescado azul sobre el desarrollo de QA, sin reportarse asociaciones significativas con otros factores dietéticos estudiados. Finalmente, el consumo total de alcohol y vino blanco (pero no otros tipos de alcohol) se asoció con un mayor riesgo de Carcinoma de células escamosas en dos grandes estudios de cohortes.

2.2. CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES

El Carcinoma de células basales es el tumor cutáneo maligno más frecuente especialmente en Occidente dentro de la raza caucásica. Representa aproximadamente el 80% de todas las enfermedades malignas de la piel y es 5 veces más frecuente que el Carcinoma Espinocelular (35).

Cada año se diagnostican en Estados Unidos 900.000 nuevos casos, con tasas de incidencia de hasta 407 por 100.000 en varones de raza blanca y 212 por 100.000 en mujeres de raza blanca. Todo apunta a que las tasas de incidencia reales del carcinoma basocelular son mayores de las publicadas en los registros de cáncer poblacionales, debido a que muchos de estos registros no recogen la incidencia del cáncer cutáneo no melanoma. Así, en Alemania se calcula que la tasa de incidencia del carcinoma basocelular es un 30% mayor que la que reflejan sus registros de cáncer (36-39).

Se estima que la tasa de incidencia del carcinoma basocelular crece a un ritmo del 3-10% anual en la población de raza blanca. El riesgo acumulado a lo largo de la vida de desarrollar un carcinoma basocelular llega a aproximadamente al 30%.

Para el desarrollo del tumor intervienen como principales factores los previamente comentados para el carcinoma de células escamosas

- Exposición solar crónica, de ahí que suela aparecer en las zonas fotoexpuestas sobre todo en cabeza y cuello.
- Edad avanzada.
- Fototipos I o II.
- Sexo, siendo más frecuente en varones.
- Exposición crónica al arsénico.
- Exposición a radioterapia.
- Cicatrices recalcitrantes
- Historia personal previa o familiar de CBC.
- Síndromes hereditarios como el Albinismo, el Xeroderma pigmentoso o el Síndrome de Gorlin-Goltz.

BIBLIOGRAFIA

CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS

1. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151(10):1081-6.
2. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet.* 1988;1(8589):795-7.
3. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol.* 1991;127(7):1029-31.
4. Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):373-81.
5. Rook AB, J. Bleiker, T. Chalmers, R. Creamer, D. Griffiths, C. Rook's textbook of Dermatology. 9 ed. Chichester, West Sussex (UK)2016.
6. Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):273-7.
7. Traianou A, Ulrich M, Apalla Z, De Vries E, Bakirtzi K, Kalabalikis D, et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2012;167 Suppl 2:36-42.
8. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA, Therapy Guidelines and Audit Subcommittee BiAoD. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *Br J Dermatol.* 2007;156(1):11-21.
9. Kallini JR, Hamed N, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. *Int J Dermatol.* 2015;54(2):130-40.
10. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1069-80.
11. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2001;344(13):975-83.
12. 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(4):318-28.
13. Misitzis A, Beatson M, Weinstock MA. Keratinocyte Carcinoma Mortality in the United States as Reported in Death Certificates, 2011-2017. *Dermatol Surg.* 2020;46(9):1135-40.
14. 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(3):578-94.

15. Rundel RD. Promotional effects of ultraviolet radiation on human basal and squamous cell carcinoma. *Photochem Photobiol*. 1983;38(5):569-75.
16. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):291-307.
17. Bajdik CD, Gallagher RP, Astrakianakis G, Hill GB, Fincham S, McLean DI. Non-solar ultraviolet radiation and the risk of basal and squamous cell skin cancer. *Br J Cancer*. 1996;73(12):1612-4.
18. English DR, Armstrong BK, Krickler A, Winter MG, Heenan PJ, Randell PL. Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. *Int J Cancer*. 1998;76(5):628-34.
19. Karagas MR, Nelson HH, Zens MS, Linet M, Stukel TA, Spencer S, et al. Squamous cell and basal cell carcinoma of the skin in relation to radiation therapy and potential modification of risk by sun exposure. *Epidemiology*. 2007;18(6):776-84.
20. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1681-91.
21. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers. *Br J Cancer*. 1996;74(11):1847-50.
22. Tam S, Gross ND. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Immunosuppressed Patients. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(9):82.
23. Edwards MJ, Hirsch RM, Broadwater JR, Netscher DT, Ames FC. Squamous cell carcinoma arising in previously burned or irradiated skin. *Arch Surg*. 1989;124(1):115-7.
24. Chapman S, Delgadillo D, Barber C, Khachemoune A. Cutaneous squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa: a review of the prevalence, pathogenesis, and treatment of this dreaded complication. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2018;27(1):25-8.
25. Karagas MR, Stukel TA, Morris JS, Tosteson TD, Weiss JE, Spencer SK, et al. Skin cancer risk in relation to toenail arsenic concentrations in a US population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2001;153(6):559-65.
26. Voelter-Mahlknecht S, Scheriau R, Zwahr G, Koch B, Escobar Pinzon LC, Drexler H, et al. Skin tumors among employees of a tar refinery: the current data and their implications. *Int Arch Occup Environ Health*. 2007;80(6):485-95.
27. Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol*. 2012;148(8):939-46.
28. Nikolaou V, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary nonmelanoma skin cancer. *Semin Cutan Med Surg*. 2012;31(4):204-10.

29. Chahoud J, Semaan A, Chen Y, Cao M, Rieber AG, Rady P, et al. Association Between β -Genus Human Papillomavirus and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Immunocompetent Individuals-A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2016;152(12):1354-64.
30. Anforth R, Fernandez-Peñas P, Long GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):e11-8.
31. Williams K, Mansh M, Chin-Hong P, Singer J, Arron ST. Voriconazole-associated cutaneous malignancy: a literature review on photocarcinogenesis in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2014;58(7):997-1002.
32. Jensen A, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Sørensen HT, Karagas MR. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2008;99(9):1522-8.
33. de Vries E, Trakatelli M, Kalabalikis D, Ferrandiz L, Ruiz-de-Casas A, Moreno-Ramirez D, et al. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *Br J Dermatol*. 2012;167 Suppl 2:1-13.
34. Williams Merten J, King JL, Walsh-Childers K, Vilaro MJ, Pomeranz JL. Skin Cancer Risk and Other Health Risk Behaviors: A Scoping Review. *Am J Lifestyle Med*. 2017;11(2):182-96.

CARCINOMA DE CELULAS BASALES

35. Roewert J, Lange B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2007;157 Suppl 2:47-51.
36. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2262-9.
37. Buendía A, Rodríguez M, Sánchez MJ, Ortega R, Serrano S, Martínez C. El cáncer de piel en la provincia de Granada. *Actas Dermosifiliogr* 2000;91:435-41.
38. Arias-Santiago S, Martín-García E, Serrano-Ortega S. Evolución de la incidencia de cáncer de piel y labio durante el periodo de 1978-2007. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;180: 335-345.
39. Saenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Melanoma Epidemiology in Spain. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 46: 411-8.

CAPÍTULO 3. DIAGNOSTICO CLINICO INICIAL

3.1. CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS

Jose María Llamas Molina, Angela Ayen Rodriguez, Maria Dolores Pegalajar García, Francisco J Navarro Triviño

3.1.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DERMOSCÓPICO DE LESIONES PRECANCEROSAS: QUERATOSIS ACTÍNICA Y ENFERMEDAD DE BOWEN

El término de precáncer cutáneo engloba a entidades clínicas e histológicamente reconocibles asociadas a un cierto riesgo de evolución a carcinoma escamoso cutáneo invasivo (Carcinoma de células escamosas)¹. Entre ellas, se encuentran fundamentalmente la queratosis actínica (QA) y la enfermedad de Bowen (EB). Otras que no se considerarán por afectar a mucosas y no a la piel son la leucoplasia, la eritroplasia y la queilitis actínica.

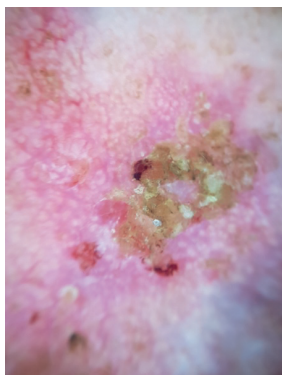
QUERATOSIS ACTÍNICA

La QA se presentan clínicamente como una mácula, pápula o placa rosada, eritematosa o del color de la piel, de bordes mal definidos, presentando con frecuencia en su superficie descamación adherente de blanquecina a amarillenta² (Fig.1.). Dado su característico tacto rugoso y el hecho de que pueden ser difíciles de percibir a simple vista, la inspección de estas lesiones se realiza mejor palpando a la vez con el fin de detectar lesiones que pasen desapercibidas al ojo. El tamaño de una QA varía desde unos pocos milímetros hasta 2-3 centímetros de diámetro, y a menudo tienden a coalescer³. La QA se suelen clasificar en tres grados en función de sus características clínicas. Así, se consideraría una QA de grado I o leve, aquella lesión ligeramente palpable y difícilmente perceptible a la inspección visual (se palpa mejor que se ve). Las de grado II son lesiones moderadamente gruesas y visibles (se palpan y se ven con facilidad), siendo las de grado III muy gruesas e hiperqueratósicas^{1,3}. La QA hiperqueratósica o hipertrófica puede ser difícil de distinguir de un Carcinoma de células escamosas y se tiende a realizar una biopsia en muchos casos para descartar esta entidad. Del mismo modo, tanto el Carcinoma de células escamosas como la QA hipertrófica puede manifestarse en forma de cuerno cutáneo, por lo que en caso de



duda en esta situación debería valorarse la biopsia para excluir la posibilidad de una neoplasia maligna subyacente. Se estima que aproximadamente el 15% de los cuernos cutáneos tienen un Carcinoma de células escamosas invasivo en su base⁴.

Aunque menos habitual, la QA también puede ser pigmentada. Este pigmento no se produce de forma secundaria a melanocitos atípicos, sino por un aumento de la melanina presente en los queratinocitos y a la presencia de algunos melanófagos. La QA en pacientes con fototipos más altos tiene más probabilidades de ser pigmentada en contraposición a sujetos de piel más clara. La QA pigmentada se presenta como una pápula o placa que carece a menudo de eritema asociado, es rugosa o escamosa y varía en color de marrón a gris, típicamente con una superficie opaca⁵.



La QA se localiza mayoritariamente en áreas de fotoexposición crónica como la cabeza, el cuello, la parte superior del tronco y el dorso de las manos. Por lo general, aquellas situadas en las extremidades son más gruesas y más hiperqueratósicas que las que se localizan en cabeza y cuello. Las queratosis actínicas no suelen producir sintomatología, siendo este uno de los motivos de retraso en la consulta al dermatólogo, y de producir clínica lo suelen hacer en forma de sensación de picazón o de hipersensibilidad^{1,3}.

El diagnóstico de este tipo de lesiones premalignas es fundamentalmente clínico, basado en la exploración de la piel.

La anamnesis, incidiendo en los factores de riesgo, conjuntamente con la exploración física constituyen los pilares diagnósticos¹. La dermatoscopia es una técnica de diagnóstico no invasiva que permite la evaluación in vivo de colores y microestructuras de la epidermis, la unión dermoepidérmica y la dermis papilar con un aumento de 10 veces⁶. De forma complementaria, o en caso de duda diagnóstica, la dermatoscopia se presenta como una buena herramienta para el diagnóstico de la QA, con una sensibilidad y especificidad para la QA facial que alcanza el 98% y el 95%, respectivamente⁷. Las características dermoscópicas de la QA se muestran de forma resumida en la *tabla 1* y la *tabla 2*.

En el diagnóstico diferencial de la QA hay que considerar al Carcinoma de células escamosas, la EB, el carcinoma basocelular superficial, la poroqueratosis, las verrugas víricas, el lupus eritematoso cutáneo crónico discoide, el acantoma de células grandes, el lentigo senil y la queratosis seborreica. La variedad pigmentada debe diferenciarse del lentigo solar, el lentigo maligno y de la queratosis seborreica reticulada. El examen dermoscópico es útil en esta labor, si bien en ocasiones hay que recurrir a la biopsia¹.

QA no pigmentada (Fig.2)	• Seudorretículo rojo constituido por vasos telangiectásicos que rodean las aperturas foliculares sobre un eritema difuso de fondo • Escamas superficiales blanco-amarillentas • Vasos lineales finos y curvos alrededor de los folículos • Aperturas foliculares dilatadas con material queratósico amarillento central • <i>Signo de la roseta</i> (exclusivo con luz polarizada). No específico.
QA Pigmentada	• Puntos gris-pizarra • Patrón anular-granular. Puntos y glóbulos que coalescen alrededor de las aperturas foliculares • Seudorretículo pigmentado marrón uniforme. No presenta pigmentación dentro del folículo o <i>signo de la isobara</i>, lo cual orientaría hacia el diagnóstico de léntigo maligno melanoma

Tabla 1. Características dermoscópicas de las queratosis actínicas faciales pigmentadas y no pigmentadas

QA Grado I	Seudorretículo rojo y fina descamación
QA Grado II	Fondo eritematoso difuso sobre el que se aprecian entremezcladas aperturas foliculares queratósicas de color blanco-amarillento (<i>patrón en fresa</i>)
QA Grado III	Orificios foliculares agrandados con tapones de queratina o masa queratósica de color blanco amarillento sin estructuras

Tabla 2. Aspectos dermoscópicos más habituales en función del grado clínico de queratosis actínica

ENFERMEDAD DE BOWEN

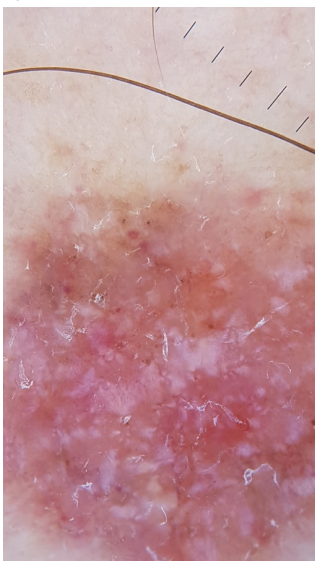
En la EB, el término «carcinoma escamoso in situ» hace referencia a una lesión intraepitelial en la que los queratinocitos atípicos proliferan de forma clonal ocupando todo el grosor de la epidermis. Puede aparecer *de novo* o de una QA preexistente, y, al igual que la QA, si no recibe tratamiento tiene la capacidad de progresar hacia un Carcinoma de células escamosas invasor¹.

La EB se manifiesta clínicamente como una placa única de morfología más o menos anular, eritematosa, no infiltrada, bien delimitada, con bordes irregulares y una costra o escama suprayacente (Fig.3.). Crece progresiva y lentamente, alcanzando habitualmente un diámetro de 1 a 2 cm. En ocasiones, puede alcanzar un mayor tamaño o aparecer múltiples lesiones. La lesiones de la EB, a diferencia de trastornos inflamatorios que pueden semejarse clínicamente, como la psoriasis o el eccema crónico, suelen ser asintomáticas^{1,8}.

En la raza caucásica, la EB aparece mayoritariamente en áreas expuestas al sol, como la cabeza, el cuello y las piernas. En pacientes de raza negra, se presenta de manera atípica, a menudo con afectación preferencial de áreas no expuestas al sol. Del mismo modo que la QA, la EB puede presentarse de forma pigmentada e igualmente esto se produciría por un aumento del pigmento de melanina en la epidermis o dermis papilar. Esta variante pigmentada es poco común, estimándose en torno al 2% de los casos, siendo su prevalencia mayor en varones y sujetos con fototipo alto en la séptima década de la vida^{9,10}.



El examen dermoscópico en EB, al igual que sus características clínicas, puede ser variable. El signo más frecuente es una descamación fina amarillenta/blanquecina sobre un fondo eritematoso, encontrando asimismo en ocasiones costras amarillentas y hemorragias focales (Fig.4.). Los vasos más típicos serían los glomerulares, aunque también es muy frecuente observar vasos puntiformes o lineales irregulares. Lo más característico es que estos vasos no se distribuyan de manera homogénea por la lesión, sino que se disponen de forma focal agrupados o en *clusters*. Esta distribución parcheada permite el diagnóstico diferencial con otras entidades como el psoriasis, donde igualmente se se pueden apreciar vasos puntiformes pero con una distribución homogénea por toda



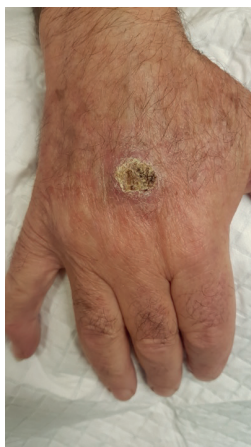
la superficie de la lesión^{7,11}. En un estudio de 951 casos de EB¹², Cameron *et al.* comunicaron las características dermoscópicas de 52 casos con EB pigmentada. El hallazgo más habitual fue un patrón dermoscópico sin una estructura clara o *structureless pattern* (48% de los casos), una combinación de patrón sin estructura y patrón puntiforme (35%) seguido de otros patrones (círculos, puntos) (17%).

La EB puede aparecer en localizaciones especiales, como son el área genital y la zona periungueal. La EB genital se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano y puede aparecer tanto en la zona del pubis como en el cuerpo del pene o en la zona perianal. En estos casos, la lesión suele ser también una placa única o múltiple, bien delimitada, hiperqueratósica, habiéndose descrito casos también en su forma pigmentada¹³. Se

denomina eritroplasia de *Queyrat* cuando afecta a la mucosa genital; en este caso, la lesión se presenta en forma de maculoplaca eritematosa, difícil de delimitar, de aspecto “aterciopelado”, que puede tener pequeñas erosiones superficiales y con frecuencia asocia prurito, dolor o sangrado. La EB que afecta a la zona periungueal, también relacionada con el virus del papiloma humano, se presenta en forma de placa eritematoescamosa, en ocasiones con neoformaciones verrugosas, alrededor del margen cuticular de la uña pudiendo asociarse a alteraciones de la placa ungueal y a onicólisis¹.

El diagnóstico diferencial de la EB se ha de realizar con el Carcinoma de células escamosas infiltrante, el carcinoma basocelular superficial, la psoriasis, el eccema numular, los condilomas acuminados, la poroqueratosis, el lupus eritematoso cutáneo crónico discoide y la queratosis seborreica. Por otro lado, la variante pigmentada debe estar en la lista de diagnósticos diferenciales de lesiones cutáneas pigmentadas y sobre todo tenerla en cuenta si la lesión se encuentra en áreas no expuestas al sol en individuos de piel más oscura^{1,8}.

3.1.2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DERMOSCÓPICO DEL CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS



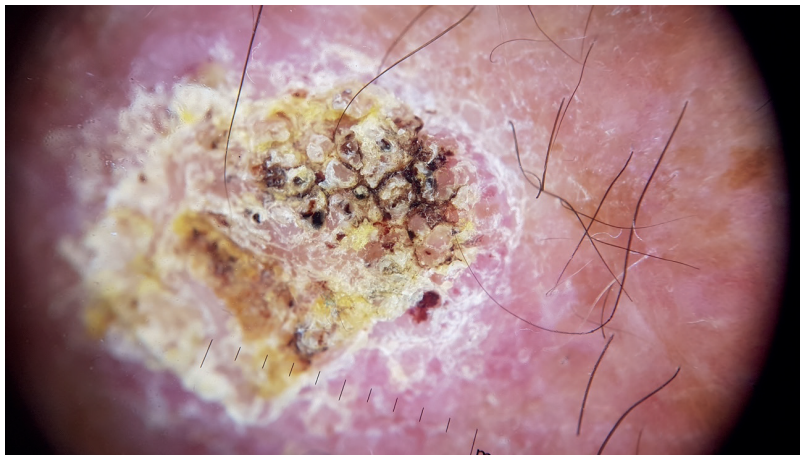
El Carcinoma de células escamosas es un tumor cutáneo común caracterizado por la proliferación maligna de queratinocitos epidérmicos, por lo que se encuadra dentro de los carcinomas queratinocíticos junto con el carcinoma de células basales. Ya comentada su forma *in situ* o EB, este apartado se referirá a su forma invasiva, histológicamente caracterizada por formaciones de células tumorales que se extienden más allá de la epidermis hasta la dermis subyacente¹⁴.

El Carcinoma de células escamosas puede tener diferentes presentaciones clínicas dependiendo del tamaño del tumor, diferenciación, pigmentación, ubicación y tipo de piel. La evolución natural también varía, desde lesiones de crecimiento lento hasta otras de crecimiento rápido con dolor ligero a intenso.

Al igual que la QA y la EB, el Carcinoma de células escamosas surge con mayor frecuencia en áreas expuestas de forma crónica a la radiación solar, siendo por ello localizaciones típicas la cabeza, el cuello, las extremidades superiores y el dorso de las manos. No obstante, puede aparecer en cualquier localización incluyendo mucosas, región periungueal y anogenital.

Además, y al igual que la EB, en personas con piel oscura las áreas no expuestas al sol representan la ubicación más común. Se estima, asimismo, que las lesiones que se desarrollan en relación con los procesos de cicatrización crónica representan del 20 al 40% de los casos de Carcinoma de células escamosas en pacientes de raza negra¹⁴⁻¹⁶.

En su fase inicial mínimamente invasiva, el Carcinoma de células escamosas suele manifestarse como una pápula o placa pequeña, tenuemente eritematosa o de color carne, a veces con una superficie escamosa



o hiperqueratósica (Fig.5.). Estos estadios pueden ser difícilmente diferenciables de una QA hipertrófica o de la forma *in situ*. Con el tiempo tiende a aparecer costras y ulceración, y, a diferencia de la QA hipertrófica, en estos estadios suele haber algo de induración a la palpación más profunda. La presencia de parestesias, escozor, dolor o incluso anestesia pueden ser signos de invasión perineural. El Carcinoma de células escamosas también puede manifestarse de forma pigmentada, presentando en estos casos un tono desde marrón claro a oscuro^{14,17}.

La morfología y características clínicas del Carcinoma de células escamosas tiende a variar en relación con el grado de diferenciación histológica. De este modo, los carcinomas bien diferenciados se manifiestan como tumores hiperqueratósicos y verrugosos, de morfología más o menos crateriforme siendo por lo general de fácil diagnóstico. No obstante, los Carcinoma de células escamosas pobremente diferenciados se presentan como tumores excrecentes carnosos rojos, sin queratina aparente en su superficie y con aspecto ulcerado o necrótico, pudiendo ser prácticamente indistinguible de otros tumores como el melanoma amelanótico o el carcinoma de células de Merkel entre otros^{8,14}. La *Tabla 3* recoge los principales diagnósticos diferenciales en relación al Carcinoma de células escamosas.

Carcinoma de células escamosas bien diferenciado	Carcinoma de células escamosas pobremente diferenciado
Queratosis actínica hipertrófica	Melanoma amelanótico
Queratoacantoma	Pioderma gangrenoso
Carcinoma de células escamosas in situ (enfermedad de Bowen)	Fibroxioma atípico
Queratosis seborreica irritada	C. de células de Merkel
Prurigo nodularis	Carcinoma basocelular ulcerado
Verruga vulgar	Úlcera de etiología no tumoral

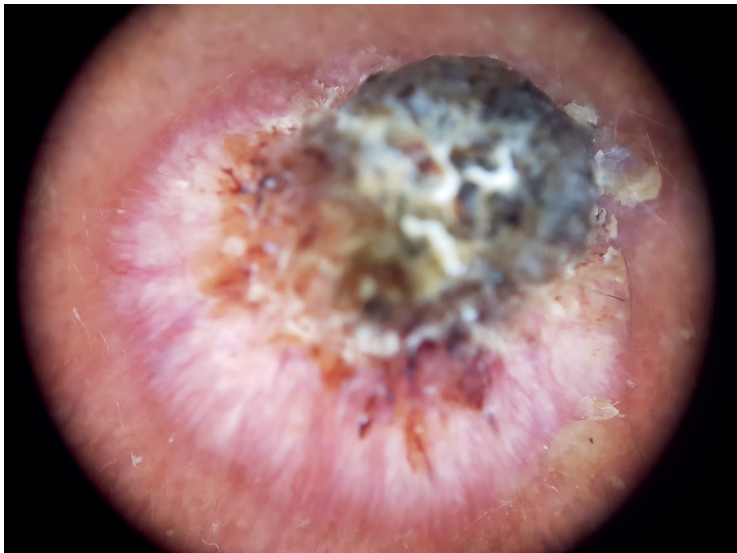
Tabla 3. Carcinoma espinocelular bien y pobremente diferenciado. Diagnóstico diferencial.

Los queratoacantomas (KA) son tumores epiteliales queratinocíticos que se asemejan clínica e histológicamente al Carcinoma de células escamosas. Tradicionalmente se han considerado como una variante de este tipo de tumor, y se han encuadrado en una posición frontera entre benignidad y malignidad dada su tendencia a la regresión espontánea después de una etapa inicial de rápido crecimiento. Así, el KA comienza como una pápula diminuta que evoluciona rápidamente hacia un nódulo de 1 a 2 cm de diámetro y 0,5 cm de espesor en su forma madura, presentándose como un nódulo umbilicado bien delimitado en forma de cúpula con un tapón hiperqueratósico central (Fig.7.). El proceso desde el origen hasta la resolución espontánea suele ocurrir en 4 a 6 meses y puede conducir a una cicatriz hipopigmentada atrófica.^{17,18}



Aunque existe cierta superposición entre las características dermoscópicas de la QA, la EB y el Carcinoma de células escamosas microinvasivo, también existen algunos indicadores importantes que pueden ayudar en el diagnóstico del Carcinoma de células escamosas y su tratamiento posterior. La QA y el Carcinoma de células escamosas en estadios iniciales pueden

presentar círculos blancos de manera específica. Son estructuras blancas dentro del folículo piloso que pueden presentar una apariencia anular o en diana debido al tapón queratósico blanco amarillento en el centro de la abertura folicular y al halo blanco que lo rodea (Fig.8.). Cuando la



lesión está más engrosada clínicamente, propio ya de un Carcinoma de células escamosas microinvasivo o invasivo, los vasos adquieren morfología glomerular, en horquilla y/o lineal irregular, rodeados del característico halo blanquecino típico de los tumores queratinizantes y localizados de forma predominante en la periferia de la lesión. Además de la morfología típica de los vasos, es posible que se observe una masa de queratina central, marcas de sangre, erosiones y ulceraciones de pequeño tamaño. Un signo específico, y que no debe confundirse con los círculos blancos, serían las perlas queratinizantes, que son estructuras redondeadas blanco amarillentas o nacaradas. Las características del Carcinoma de células escamosas bien diferenciado se muestran de forma resumida en la *tabla 4*. La dermatoscopia de las formas pobremente diferenciadas es menos florida, y en ellas predomina un fondo rojizo, con pequeños vasos lineales irregulares sin apenas estructuras queratinizadas ^{7,8,18,19}.

Vasos glomerulares, en horquilla o lineales irregulares, rodeados de un halo blanquecino y localizados en periferia
Masa de queratina central
Círculos blancos
Perlas de queratina
Marcas de sangre, erosiones y ulceraciones

Tabla 4. Características dermoscópicas del Carcinoma de células escamosas bien diferenciado

La presentación dermoscópica más típica del KA consiste en un nódulo rosado con áreas blancas sin estructura y un cráter de queratina central con alguna mancha de sangre, observándose a nivel periférico una distribución “radial” de los vasos, rodeados estos por un halo blanco. La morfología predominante son los vasos en horquilla y los vasos lineales irregulares. Dada la similitud clínica y dermoscópica, la distinción clínica entre el KA y el Carcinoma de células escamosas nodular bien diferenciado es en ocasiones difícil y el análisis dermoscópico no es particularmente útil. Sin embargo, la dermatoscopia sí ha demostrado utilidad para diferenciar a estas entidades de otros nódulos no pigmentados, como el carcinoma células basales, el melanoma amelanótico o el carcinoma de células de Merkel.^{7,8,18,19}

Otro subtipo histopatológico de Carcinoma de células escamosas bien diferenciados con bajo potencial metastásico, al igual que el KA, es el carcinoma verrugoso (CV). El CV es una variante menos común que se manifiesta como un tumor indolente en forma de coliflor asemejando una gran verruga. Son localmente agresivos, pero es menos probable que hagan metástasis con respecto al Carcinoma de células escamosas. El CV incluye varios subtipos en función de la localización: la *papilomatosis oral florida* (mucosa oral), el *condiloma acuminado gigante de Buschke-Löwenstein* (anogenital) y el *epitelioma conicatum* (plantar)¹⁷.

3.1.3. OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN NO INVASIVAS ÚTILES EN EL DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA ESPINOCELULAR

La **ecografía cutánea de alta frecuencia (ECAAF)** es una técnica diagnóstica por imagen rápida y accesible, no invasiva, que permite obtener información en tiempo real. Utiliza frecuencias mayores a 10 MHz, consiguiendo una mejor resolución al aumentar la frecuencia, aunque disminuye la penetración del haz de ultrasonidos en la piel. La ECAAF permite escanear todas las capas de la piel (epidermis, dermis papilar, dermis reticular, vasos sanguíneos y partes superiores del tejido subcutáneo). Además, mediante la tecnología Doppler podemos evaluar la neovascularización del tumor y mapear las estructuras vasculares circundantes.

El Carcinoma de células escamosas suele verse como una masa hipoeocogénica en relación con el tejido circundante, homogénea, de morfología irregular, y sin características específicas claras que permitan el diagnóstico diferencial de otras lesiones cutáneas. A veces, la inflamación y el tejido cicatricial que se encuentra debajo o alrededor de la lesión pueden ser isoecoicos con respecto al tumor, dando lugar a una valoración errónea de los bordes. Además, la característica hiperqueratosis superficial conduce a la formación de artefactos, dificultando el estudio. De hecho, para estudiar las lesiones que presentan gran hiperqueratosis se recomienda su retirada previa, ya que provocan atenuación del haz sonoro y podría sobreestimar el tamaño tumoral, reduciéndose así la precisión de la prueba²⁰. Sin embargo, la ECAAF es útil para determinar la agresividad local del tumor al permitir evaluar tamaño y profundidad del mismo, junto a la posible

GUÍA CLÍNICA DE ACTUACIÓN EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

invasión de tejidos blandos, cartílago o hueso adyacente. De hecho, en la actualidad, el principal uso clínico de la ECAF en el Carcinoma de células escamosas se refiere a la evaluación preoperatoria de la invasión en áreas críticas como la cara o el cuero cabelludo²¹.

La **microscopía confocal de reflectancia (MCR)** permite obtener imágenes *in vivo* y en tiempo real con una resolución comparable a la histología convencional. La profundidad de la imagen está en relación con la longitud de onda de la luz láser utilizada, pero limitada a 200-300 nm, que corresponde a la dermis papilar en la piel normal²². Esta técnica reproduce imágenes horizontales de la piel en tonos de gris, permitiendo ver características con buena correlación histopatológica (paraqueratosis, queratinocitos atípicos y alteraciones vasculares). En la tabla siguiente podemos ver las diferentes características que podemos ver en con MCR en QA, Enfermedad de Bowen y Carcinoma de células escamosas invasivo. Pero la principal limitación que presenta es la limitada penetración de la luz por las lesiones hiperqueratósicas, que dificulta el examen del espesor completo del tumor y el diagnóstico diferencial entre el Carcinoma de células escamosas *in situ* e invasivo por una inadecuada visualización de la unión dermoepidérmica. Un posible papel de la RCM en la práctica clínica sería diferenciar el Carcinoma de células escamosas del Carcinoma de células basales²³⁻²⁵.

Queratosis actínica	Enfermedad de Bowen	Carcinoma de células escamosas invasivo	Correlación histopatológica
Estrato córneo			
Material amorfo brillante (refráctil)			Escama por aumento del estrato córneo
Células poligonales brillantes (refráciles) con centro oscuro (hiporefráctil)			Hiperqueratosis paraqueratósica
Estrato espinoso y Estrato granular			
Patrón en “panal de abejas atípico”: células de tamaño y morfología irregular con líneas de grosor y brillo variable (más severo y alcanzando estratos más profundos en el caso del CE)			Alteración arquitectural y pleomorfismo nuclear
	Células targetoides con núcleo grande brillante, halo periférico oscuro y membrana refráctil		Células disqueratósicas

	Desorden arquitectural con pérdida del patrón en "panal de abejas"	Alteración arquitectural de ambas capas
Dermis		
Patrón reticulado irregular con fibras curvadas y agrupadas en dermis superior		Elastosis solar
	Nidos tumorales en dermis	Agregados de queratinocitos atípicos
	Estructuras redondeadas oscuras dentro de la dermis papilar (vasos sanguíneos en forma de "S")	Neovascularización
	Vasos dilatados atípicos y marcados que rodean los nidos de tumores	Neovascularización

Tabla 5. Características de las diferentes lesiones estudiadas mediante microscopia confocal

Finalmente, la **tomografía de coherencia óptica (OCT)** es una tecnología emergente que utiliza luz infrarroja cercana para realizar imágenes transversales de alta resolución. Este método proporciona imágenes en tiempo real a una profundidad de aproximadamente 1-2 mm, lo que puede ayudar a diferenciar una lesión in situ de la invasiva. Sin embargo no hay características patognomónicas de este tumor bajo el examen de OCT, y según una revisión Cochrane llevada a cabo recientemente se dispone de datos insuficientes sobre el uso de OCT para la detección de Carcinoma de células escamosas en cualquier grupo de población²⁶.

3.2. CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES

3.2.1. DIAGNOSTICO CLINICO DEL CARCINOMA DE CELULAS BASALES



El aspecto clínico de los Carcinomas Basocelulares es muy variado, en la literatura hay descritas múltiples clasificaciones basadas en distintos puntos de vista, tanto clínicos como histopatológicos.

Nosotros desde un punto de vista eminentemente práctico vamos a destacar

1. Carcinoma basocelular superficial. Se localizan con mayor frecuencia en el tronco. Son lesiones con escasa sintomatología y crecimiento muy lento. Su aspecto clínico no es típico del Carcinoma Basocelular, por lo que en ellas el diagnóstico histológico cobra especial importancia.

Podemos diferenciar tres subtipos:

- SUPERFICIAL ERITEMATOSO: Se manifiesta como una placa eritematosa infiltrada (Fig.9), poco prominente, de color rosado o rojo vivo, lisa o ligeramente escamosa, con bordes sinuosos, brillantes y elevados.
- SUPERFICIAL PAGETOIDE: Es un tumor plano de coloración rojo-grisáceo, recubierto de una escama-costra que se puede desprender con facilidad.
- SUPERFICIAL ESCLERODERMIFORME: Placa de consistencia dura y color marfil, engrosada debido a la fibrosis del estroma. El límite de la lesión puede ser difícil de determinar incluso en profundidad. (Basocelular en *iceberg*). El tumor puede estar deprimido en su zona central y no suele hallarse ulcerado.

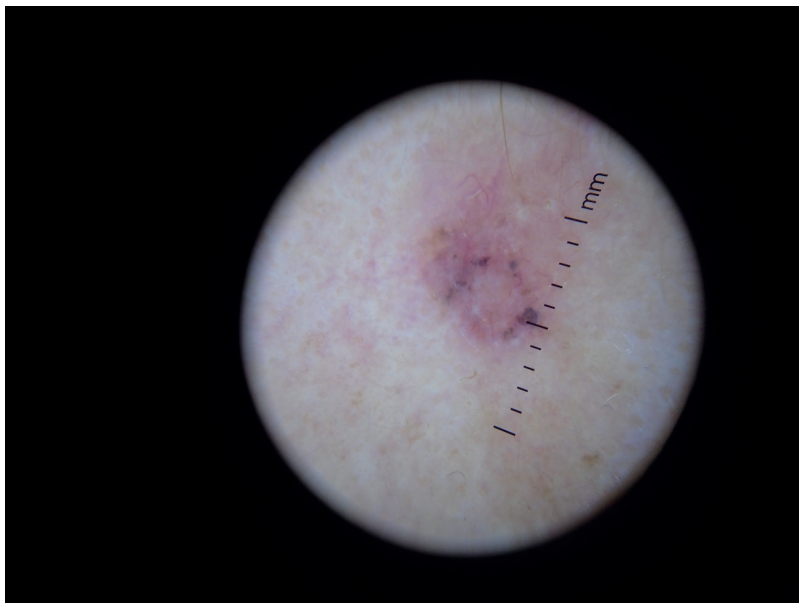
2. Carcinoma basocelular nodular

Se presentan como una tumoración circunscrita, infiltrada, eritematosa y/o blanco-amarillenta surcada por telangiectasias, es la característica *perla*. (Fig.10). Se localizan con preferencia en la cara, pero también pueden aparecer en otras localizaciones



3.2.2. TÉCNICAS DE IMAGEN NO INVASIVAS ÚTILES EN EL DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA DE CELULAS BASALES

DERMOSCOPIA



Para poder diagnosticar un carcinoma de células basales según los criterios de Menzies²⁷ es necesario la **ausencia de retículo pigmentado** (parámetro negativo) y la presencia de uno o más de los siguientes parámetros (Fig.11):

Telangiectasias arboriformes. Son vasos de calibre grueso y de longitud superior a 1 mm de los que salen otros de calibre menor y de distribución similar a las ramas de un árbol. Se observan en el 52% de los casos.

Ulceración en algunas zonas del tumor, presente en el 27% de los carcinomas de células basales y en estadios más incipientes que el melanoma. Aparece como un área de pérdida de epidermis a menudo con sangre coagulada y sin relación directa con trauma reciente.

Globos azul-gris. Son imágenes redondeadas de color azul grisáceo generalmente múltiples y que se diferencian de los puntos azul-grises de los melanomas que son de menor tamaño y con aspecto de pimienta (*pepper like*). Se observan en el 27%.

Nidos ovoides. Son áreas más o menos ovoides de mayor tamaño que los globos azul-gris, no conectadas con el cuerpo tumoral, presentes en un 55% de los tumores.

Áreas en hoja de arce. Son áreas de color marrón o gris azulado en el borde del tumor con una forma parecida a una hoja y que se diferencian de los pseudópodos porque no se originan a partir de un retículo pigmentado y no se originan en un área de pigmento adyacente. Se observan sólo en un 17% de los casos, pero son muy específicas (100%).

Áreas en rueda de carro. Son estructuras de color pardo, azul o gris, de distribución radial y que se unen en un eje central habitualmente más pigmentado (marrón oscuro, negro o azul) . Igual que las áreas en hoja de arce son poco sensibles (10%) pero cuando están presentes son muy específicas (100%).²⁸

Otras características dermoscópicas no incluidas en el modelo de Menzies y que se pueden ver son vasos dilatados (21%), múltiples puntos azul-gris (24%) similares a los que se observan en el melanoma y que se corresponden con melanófagos, retículo pigmentado en el 2.4% y pseudoquistes de millium similares a los de las queratosis seborreicas en un 10%.²⁹

ECOGRAFIA CUTANEA DE ALTA FRECUENCIA

Básicamente se trata de tumores de un patrón ecográfico oval, hipoeoico, heterogéneo de tumor sólido, con bordes irregulares localizado en el límite dermoepidérmico. Un hallazgo diagnóstico descrito por varios autores ha sido la presencia de puntos hiperecoicos intralesionales, estudiados en mayor profundidad por Uhara et al.³⁰. Estos autores estudiaron retrospectivamente 85 casos (29 CBC y 56 melanomas) haciendo una correlación histológica de las lesiones buscando calcificaciones, quistes y acumulación de células apoptoicas, y sostienen que los puntos hiperecoicos múltiples y grandes mal definidos parecen ser característicos del CBC, y que corresponderían a numerosos y grandes focos de calcificación. Concluyen además que podrían ser útiles para diferenciar el CBC del melanoma. La vascularización en modo Doppler es variable.

BIBLIOGRAFÍA

CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS

1. Ferrándiz, C., Malveyh, J., Guillén, C., Ferrándiz-Pulido, C. & Fernández-Figueras, M. *Precáncer cutáneo. Actas Dermosifiliogr.* **108**, 31–41 (2017).
2. Reinehr, C. P. H. & Bakos, R. M. *Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. An. Bras. Dermatol.* **94**, 637–657 (2019).
3. Siegel, J. A., Korgavkar, K. & Weinstock, M. A. *Current perspective on actinic keratosis: a review. Br. J. Dermatol.* **177**, 350–358 (2017).
4. Bolognia, J., Schaffer, J., Cerroni, L. & Callen, J. (2018). *Dermatology*. 4th ed.
5. Abudu, B., Calame, A. & Cohen, P. R. *Pigmented Actinic Keratosis: Case Report and Review of an Uncommon Actinic Keratosis Variant that can Mimic Melanoma. Cureus* **11**, 1–11 (2019).
6. Warszawik-Hendzel, O. et al. *Non-invasive diagnostic techniques in the diagnosis of squamous cell carcinoma. J. Dermatol. Case Rep.* **9**, 89–97 (2015).
7. Fargnoli, M. C., Kostaki, D., Piccioni, A., Micantonio, T. & Peris, K. *Dermoscopy in the diagnosis and management of non-melanoma skin cancers. Eur. J. Dermatology* **22**, 456–463 (2012).
8. Combalia, A. & Carrera, C. *Dermatology Practical & Conceptual Squamous Cell Carcinoma : An Update on Diagnosis and Treatment.* **10**, 1–9 (2020).
9. de Mota, A. N. C. M., Alves, M. de F. G. S., Barcaui, C. B., Piñeiro-Maceira, J. & Tarazona, M. J. M. *Pigmented Bowen's disease. An. Bras. Dermatol.* **89**, 825–827 (2014).
10. Stewart, T. J., Farrell, J., Crainic, O. & Rosen, R. H. *A large series of pigmented Bowen's disease. Int. J. Dermatol.* **59**, e316–e317 (2020).
11. Yang, Y., Lin, J., Fang, S., Han, S. & Song, Z. *What's new in dermoscopy of Bowen's disease: two new dermoscopic signs and its differential diagnosis. Int. J. Dermatol.* **56**, 1022–1025 (2017).

12. Cameron, A., Rosendahl, C., Tschandl, P., Riedl, E. & Kittler, H. Dermatoscopy of pigmented Bowen's disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* **62**, 597–604 (2010).
13. Narahira, A., Yanagi, T., Kitamura, S., Hata, H. & Shimizu, H. Dermoscopic features of genital pigmented Bowen's disease: Report of a case and review of the published work. *J. Dermatol.* **46**, e390–e391 (2019).
14. Stratigos, A. J. et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur. J. Cancer* **128**, 60–82 (2020).
15. Gloster, H. M. & Neal, K. Skin cancer in skin of color. *J. Am. Acad. Dermatol.* **55**, 741–760 (2006).
16. Que, S. K. T., Zwald, F. O. & Schmults, C. D. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J. Am. Acad. Dermatol.* **78**, 237–247 (2018).
17. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2001 Mar 29;344(13):975-83. doi: 10.1056/NEJM200103293441306.
18. Kwiek, B. & Schwartz, R. A. Keratoacanthoma (KA): An update and review. *J. Am. Acad. Dermatol.* **74**, 1220–1233 (2016).
19. Zalaudek, I. et al. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: A progression model. *J. Am. Acad. Dermatol.* **66**, 589–597 (2012).
20. Wortsman, X. & Wortsman, J. Clinical usefulness of variable-frequency ultrasound in localized lesions of the skin. *J. Am. Acad. Dermatol.* **62**, 247–256 (2010).
21. Marmur, E. S., Berkowitz, E. Z., Fuchs, B. S., Singer, G. K. & Yoo, J. Y. Use of high-frequency, high-resolution ultrasound before Mohs surgery. *Dermatologic Surg.* **36**, 841–847 (2010).
22. Moscarella, E. et al. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy of pigmented actinic keratoses: A morphological study. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **29**, 307–314 (2015).
23. Peppelman, M., Nguyen, K. P., Hoogedoorn, L., Van Erp, P. E. J. & Gerritsen, M. J. P. Reflectance confocal microscopy: Non-invasive distinction between actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **29**, 1302–1309 (2015).
24. Rishpon, A. et al. Reflectance confocal microscopy criteria for squamous cell carcinomas and actinic keratoses. *Arch. Dermatol.* **145**, 766–772 (2009).

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

25. Manfredini, M. et al. *Dermoscopic and reflectance confocal microscopy features of cutaneous squamous cell carcinoma. J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **31**, 1828–1833 (2017).
26. Ferrante di Ruffano, L. et al. *Optical coherence tomography for diagnosing skin cancer in adults. Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, (2018).

CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES

27. Menzies SW, Westerhoff k, Rabinovich H, et al. *Surface microscopy of basal cell carcinoma. Arch. Dermatol.* 2000;136:1012-1016.
28. Rosiello L, Zalaudek I, Cabo H, et al. *Dermoscopic-pathologic correlation in an unusual case of pigmented basal cell carcinoma. Dermatol Surg* 2006;32:1509-1512.
29. Giacomel J, Zalaudek I. *Dermoscopy of superficial basal cell carcinoma. Dermatol Surg* 2005;31:1710-1713.
30. Uhara H, Hayashi K, Koga H, Saida T. *Multiple hypersonographic spots in basal cell carcinoma. Dermatol Surg.* 2007;30: 1215---9.

CAPITULO 4. ESTADIFICACIÓN DEL CANCER CUTANEO NO MELANOMA

Paula Blasco Valls. Vanessa G. Jerviz Guía.

EXPLORACIÓN CLÍNICA

La exploración cervical se considera inexacta (sensibilidad y especificidad 70-80%) debido a factores que incluyen la variabilidad entre operadores, la anatomía del paciente, la ausencia o presencia de grasa subcutánea significativa y el tamaño variable de los ganglios involucrados.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC) Y EXPLORACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

Tienen una sensibilidad similar (81%) en la detección de la enfermedad metastásica, y la TC demuestra una mejor especificidad.

Se ha demostrado que la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) altera la estadificación inicial en hasta un tercio de los pacientes, pero el valor de esto no está claro. Esta técnica tiene una mayor sensibilidad al recoger metástasis primarias clínicamente ocultas, metástasis sincrónicas y metástasis a distancia. La PET-CT ha demostrado altos valores predictivos negativos en la evaluación de la enfermedad del cuello después de los regímenes de preservación de órganos.

ECOGRFÍA Y PUNCIÓN-ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA GUIADA POR ECOGRAFÍA. (ECO-PAAF)

Se ha demostrado que la ecografía tiene una sensibilidad alta (87%) en el diagnóstico de la enfermedad metastática del cuello. La PAAF guiada por ultrasonido requiere experiencia y tiene tasas de especificidad muy altas (98%) en el diagnóstico.

A señalar que no hay características absolutas de ultrasonido para diferenciar la enfermedad benigna de la maligna.

BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA

El objetivo de esta técnica es identificar y extirpar los ganglios que luego se analizan para detectar enfermedades ocultas. Los pacientes sin enfermedad oculta en los ganglios centinelas no reciben tratamiento adicional para el cuello. Los metanálisis sugieren que la biopsia del ganglio centinela tiene tasas de sensibilidad superiores al 90% (2-3).

CAPÍTULO 5. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

Francisco M. Ramos Pleguezuelos, Aurelio Martín Castro.

El estudio histológico de las diferentes muestras que se remiten a los Servicios de Anatomía Patológica con diagnóstico de Cáncer cutáneo no melanoma es fundamental para que el clínico pueda llevar a cabo una correcta aproximación terapéutica. No es el objetivo de este capítulo la descripción de las diferentes variedades histológicas del carcinoma de células basales y escamosas sino el de determinar cuales son los parámetros que son necesarios incluir en un informe patológico con los aspectos clave que faciliten su posterior discusión y tratamiento.

Los parámetros referidos en el informe anatomopatológico informarán sobre:

1. Tipo Histológico

- Carcinoma Escamoso (Clasificación de la OMS):
 - Carcinoma escamoso (CE) No especificado 8070/3
 - Queratoacantoma (CE bien diferenciado) 8071/3
 - CE Acanolítico 8075/3
 - CE de células fusiformes 8074/3
 - CE Verrucoso 8051/3
 - CE de células claras 8084/3
 - Otras variantes menos comunes:
 - CE con diferenciación sarcomatosa 8074/3
 - Carcinoma linfoepitelioma-like 8082/3
 - CE pseudovascular 8074/3
 - CE con células gigantes tipo osteoclasto 8035/3
 - CE in situ (Enfermedad de Bowen) 8070/2
- Carcinoma basocelular: 8090/3
 - Subtipos de bajo riesgo:
 - Nodular.
 - Superficial.
 - Pigmentado.
 - Infundibuloquístico.
 - Fibroepitelial.
 - Subtipos de alto riesgo:
 - Basoescamoso.
 - Morfeiforme/esclerosante.
 - Infiltrante.
 - Con diferenciación sarcomatoide.
 - Micronodular.
- Otros tipos histológicos:
 - Carcinoma de células de Merkel.
 - Tumores anexiales.

2. Grado de diferenciación:

- Bien diferenciado
- Moderadamente diferenciado
- Pobrememente diferenciado

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

3. Grosor tumoral histológico (en milímetros): Espesor medido desde la capa granular de la epidermis normal adyacente al tumor hasta la base del mismo.
4. Invasión de grasa subcutánea (Sí/No).
5. Invasión perineural (Sí/No).
6. Invasión linfática/vascular (Sí/No).
7. Estado de los bordes (Libres/Afectos).
 - Margen afecto: Se observan células tumorales en contacto con la superficie de resección, habitualmente teñida con tinta china durante el procesamiento macroscópico.
 - Borde libre: Las células tumorales no contactan con el margen de resección.
 - Margen cercano o próximo: a pesar de que no existan células tumorales en contacto en el margen quirúrgico, la distancia es escasa, normalmente menor de 1 mm, en cuyo caso puede referirse la distancia en micras, si es posible.

Técnicas inmunohistoquímicas de utilidad:

- Carcinoma escamoso: Antígeno epitelial de membrana (EMA).
- Carcinoma basocelular (BER-EP4).
- Carcinoma de células de Merkel: Queratina 20 (patrón puntiforme), Cromogranina, Sinaptofisina, CD56, Enolasa neuronal específica.

Factores histológicos de riesgo en el caso de Carcinoma Escamoso:

- Espesor mayor de 6 mm.
- Invasión de tejido adiposo subcutáneo.
- Invasión perineural.
- Invasión linfovascular.
- Subtipos histológicos: Acantolítico, Adenoescamoso (productor de mucina), Desmoplásico, metaplásico (Carcinosarcomatoso).

8. Estadaje

9.

La estadificación para cáncer no-melanoma y no-Merkel, según la guía TNM de la AJCC 8ª edición, se aplican únicamente a los carcinomas de cabeza y cuello, incluyendo los de labio externo. Se excluyen los de párpado, que tienen su propia clasificación. Para los de tumores situados fuera del área cabeza-cuello no se aplica el sistema de la AJCC.

Categoría T:

Tx: El tumor primario no se puede evaluar.

Tis: Carcinoma in situ.

T1: Tumor menor o igual a 2 cm de diámetro mayor.

T2: Tumor mayor de 2 cm, pero menor o menor igual a 4 cm de diámetro mayor.

T3: Tumor de más de 4 cm, o mínima erosión ósea o invasión perineural o invasión profunda*.

T4: Tumor con invasión macroscópica de hueso/médula cortical, de la base del cráneo y/o del foramen.

- **T4a:** Tumor con invasión macroscópica de hueso/médula cortical.

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

- **T4b:** Tumor con invasión de la base del cráneo y/o afectación del foramen de la base craneal.

* La invasión profunda se define como la invasión más allá de la grasa subcutánea o mayor de 6 mm (medido a partir de la capa granular de la epidermis normal adyacente a la base del tumor).

Para la categoría T3, la invasión perineural se define como: células tumorales dentro de la vaina nerviosa de un nervio que se encuentra más profundo que la dermis o que midan 0,1 mm o más de calibre, o que presente afectación clínica o radiográfica de nervios sin invasión de la base del cráneo o transgresión.

Categoría pN:

Nx: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0: Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de diámetro inferior o igual a 3 cm y sin invasión extranodal [ENE (-)].

N2: Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, de diámetro inferior o igual a 3 cm y con invasión extranodal [ENE (+)]; o mayor de 3 cm pero no mayor de 6 cm en mayor dimensión y ENE (-); o metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión y ENE (-); o en los ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su mayor dimensión, ENE (-)

- **N2a:** Metástasis en nódulo ipsilateral único de 3 cm o menor de mayor dimensión y ENE (+); o un único nódulo ipsilateral de más de 3 cm pero no mayor de 6 cm de mayor dimensión y ENE (-).

- **N2b:** Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguna mayor de 6 cm de mayor dimensión y ENE (-).

- **N2c:** Metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm de mayor dimensión y ENE (-).

N3: Metástasis en un ganglio linfático de más de 6 cm de mayor dimensión y ENE (-); o en un solo ganglio ipsilateral de más de 3 cm de mayor dimensión y ENE (+); o múltiples ganglios ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, cualquiera con ENE (+); o un solo ganglio contralateral de cualquier tamaño y ENE (+).

- **N3a:** Metástasis en un ganglio linfático de más de 6 cm de mayor dimensión y ENE (-).

- **N3b:** Metástasis en un único ganglio ipsilateral mayor de 3 cm de mayor dimensión y ENE (+); o múltiples ganglios ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, cualquiera con ENE (+); o un único ganglio contralateral de cualquier tamaño con ENE+.

Categoría M:

M0: Ausencia de metástasis.

M1: Metástasis a distancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline.* A. Stratigos et al. / *European Journal of Cancer* 51 (2015) 1989–2007. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.110>
2. *Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines.* K. Peris et al. / *European Journal of Cancer* 118 (2019) 10–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.003>
3. Blasdale C, Charlton FG, Weatherhead SC, Ormond P, Lawrence CM. Effect of tissue shrinkage on histological tumour-free margin after excision of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2010 Mar;162(3):607–10. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09577.x. Epub 2009 Nov 10. PMID: 19906070.
4. *AJCC Cancer Staging Manual 8Th Ed*, 2018. Amin, M. Springer, 2016., pp 171–79.

CAPÍTULO 6. TRATAMIENTO MEDICO DE LA LESION PRIMARIA

Laura Linares González, Teresa Ródenas Herranz, Jorge Vega Castillo, Ricardo Ruiz Villaverde

CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS

6.1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento médico se encuentra dirigido fundamentalmente a las queratosis actínicas (QA) y los carcinomas epidermoides (CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS) superficiales o *in situ* (Enfermedad de Bowen). Además, en este sentido es imprescindible tener en cuenta el concepto de campo de cancerización. Resulta lógico pensar que la piel aparentemente sana de alrededor de las QA ha recibido radiación ultravioleta en cantidad similar y de forma suficiente como para producir alteraciones moleculares acumulativas susceptibles de ocasionar nuevas QA. Por tanto, en el manejo terapéutico de las QA, además del abordaje de la lesión individual, debemos valorar también la piel circundante. Sin duda, el uso de terapias que, además de tratar la lesión primaria, consigan prevenir o retrasar la aparición de nuevas lesiones parece la opción más eficiente desde un punto de vista sanitario(1).

Actualmente no existe un algoritmo consensuado y definitivo respecto al tratamiento de las QA capaz de abarcar todas las situaciones clínicas. La elección debe basarse en factores intrínsecos de las QA (número, tamaño, grado clínico, extensión y localización), de los pros y contras de cada una de las alternativas terapéuticas (disponibilidad, eficacia a corto y largo plazo, seguridad, resultado cosmético y coste), de la experiencia y preferencia del profesional y de factores relacionados con el paciente (edad, estado de salud, antecedentes de cáncer de piel no melanoma y su capacidad para tener una buena adherencia y cumplimiento terapéutico)(2).

Como punto de partida resulta útil establecer una estrategia basada inicialmente en el número de lesiones a tratar y su distribución. Así, se distinguen tratamientos dirigidos a la lesión, cuando éstas son escasas y aisladas, y tratamientos dirigidos también al campo de cancerización, que eliminan tanto las lesiones visibles como las subclínicas, presentes en zonas extensas de daño actínico(3). Además, las opciones disponibles no son excluyentes entre sí, pudiendo utilizarse tanto de forma única como combinada, ya sea de manera concomitante o secuencial(4). De

hecho, los tratamientos combinados que incluyen la aplicación de crioterapia previamente a otro tratamiento tópico parecen obtener una mayor efectividad con disminución de las reacciones adversas locales(5). En relación a las últimas evidencias publicadas, parece que el 5-fluorouracilo (5-FU) es la alternativa más efectiva, mientras que la terapia fotodinámica usando 5-metil aminolevulinato (TFD-MAL) ofrece los mejores resultados cosméticos(5, 6).

Por norma general, aquellas alternativas menos agresivas son también las mejor toleradas(7). Como toda práctica clínica adecuada, la individualización del tratamiento es primordial y no debemos olvidar el papel protagonista del paciente en la decisión. Una comunicación clara médico-paciente aumenta la adherencia terapéutica y la satisfacción del paciente(8, 9), permitiendo optimizar el diseño del tratamiento.

En lo que respecta a la enfermedad de Bowen, al igual que en las QA, las posibilidades terapéuticas son diversas y los diferentes estudios comparativos existentes son difíciles de interpretar, dada la gran variabilidad encontrada entre los protocolos de tratamiento y las poblaciones de pacientes estudiadas. Debido a esta diversidad, no existe un consenso sobre el tratamiento más adecuado de la enfermedad de Bowen que incluya todas las situaciones clínicas y la selección última tendrá lugar en función del tamaño de la lesión, su localización y las preferencias del médico y el paciente. Las opciones médicas o no ablativas aprobadas en nuestro país actualmente para enfermedad de Bowen son limitadas. Sin embargo, en la práctica clínica diaria se utilizan, en mayor o menor grado, los mismos tratamientos que para las QA, incluida la crioterapia, terapia fotodinámica (TFD) y tratamientos tópicos como el imiquimod y 5-FU(10). La terapia TFD-MAL parece ser una opción efectiva, con mayor eficacia que la crioterapia y sin diferencias significativas con el 5-FU(11). De hecho, Las guías europeas recomiendan la TFD como alternativa de elección en los pacientes que posean lesiones de gran tamaño, múltiples o en localizaciones de difícil reconstrucción, así como en pacientes de edad avanzada con riesgo quirúrgico elevado o en los que se prevea una cicatrización complicada(12).

6.2. TRATAMIENTOS FÍSICOS

6.2.1 CRIOTERAPIA

Es una técnica ampliamente utilizada en las consultas dermatológicas dirigida a eliminar las lesiones clínicamente visibles, únicas o múltiples. Su eficacia depende del modo de aplicación, incluyendo duración, frecuencia, temperatura o intensidad. Por tanto, puede presentar tasas de respuesta y recurrencias muy variables(11, 13). Para llevarla a cabo se requiere un equipo específico. La destrucción por frío no es selectiva contra las células tumorales, por lo que también

afecta al tejido sano circundante. Los principales efectos adversos son el dolor en el momento de la aplicación y el proceso de curación posterior, que puede demorarse unos 7-15 días, dependiendo de la extensión y profundidad de la congelación. Ocasionalmente puede quedar una discromía, más frecuente en los pacientes con fototipos oscuros. En cuanto a la enfermedad de Bowen, la crioterapia ha demostrado ser útil y menos costosa que otras alternativas, pero no parece ser tan eficaz como la TFD y ocasiona más herida tras su aplicación, además de un peor resultado cosmético(14).

6.2.3. TERAPIA FOTODINÁMICA

La terapia fotodinámica (TFD) es una técnica selectiva mediante la cual se busca la destrucción de las células tumorales respetando el tejido sano. Su naturaleza no invasiva y los excelentes resultados cosméticos son los principales beneficios de este tratamiento. En primer lugar, se prepara el área a tratar mediante curetaje superficial, seguidamente se aplica una sustancia fotosensibilizante y, por último, se produce la activación de dicha sustancia mediante la exposición a una fuente de luz específica. Los fotosensibilizadores más utilizados son los profármacos ácido aminolevulínico (ALA) y su derivado 5-metil aminolevulinato (MAL), los cuales sufren una transformación enzimática *in situ* a porfirinas fotoactivas endógenas. Estas protoporfirinas se acumulan en mayor proporción en las células neoplásicas, metabólicamente más activas(15). Las fuentes de luz más utilizadas en Europa suelen ser de luz artificial en el espectro de luz roja. La reacción fotodinámica resultante promueve la formación de especies reactivas del oxígeno que producen daños en los compartimentos celulares. En su modalidad convencional posee el inconveniente de que se trata de un procedimiento que ha de realizarse en la consulta dermatológica con un equipo específico y requiere el desplazamiento del paciente. Como alternativa, encontramos la TFD con luz de día (TFD-LD), en la que la fuente de luz es la propia luz ambiental directa o reflejada. Ésta ha demostrado tasas de efectividad similares a la TFD convencional en el tratamiento de pacientes con QA leves-moderadas y campo de cancerización, ocasionando un dolor nulo o mínimo y mediante un procedimiento menos laborioso, que consume menos tiempo al personal sanitario(16). Su uso en la enfermedad de Bowen, sin embargo, se encuentra limitado a casos seleccionados debido a su menor eficacia con respecto a la técnica convencional(17).

La TFD es segura y sus efectos secundarios más frecuentes son el dolor durante la exposición a la fuente de iluminación en el caso de la TFD convencional, y las reacciones locales en el área tratada, similares a las expuestas en otros tratamientos tópicos. Además, los pacientes pueden presentar fotosensibilidad si se exponen a la luz del sol en los días posteriores al tratamiento. En el caso de las QA, el índice de respuestas puede variar del 70% tras la aplicación de un ciclo al 90% tras 2 ciclos(11). En la práctica clínica habitual, las lesiones tratadas con un primer ciclo se

evalúan tras 3 meses y, si fuera necesario, se repite una segunda sesión de terapia. Por su parte, tal y como reflejamos anteriormente, la TFD es una excelente opción a considerar en enfermedad de Bowen (fuerza de recomendación A, nivel de evidencia 1++)(10).

6.3. TRATAMIENTOS MÉDICOS AUTOAPLICADOS

6.3.1. 5 FLUORACILO

El 5-FU es un quimioterápico que se aplica tópicamente y es capaz de interferir en la síntesis del ADN y ARN en las células de la epidermis mediante la inhibición de la timidilatosintetasa. Con ello se consigue la muerte celular, sobre todo de aquellas células en fase proliferativa o las células displásicas de crecimiento rápido(11). La dosis habitual utilizada al 5% conlleva como principal efecto adverso la reacción local en el área de aplicación, incluyendo el desarrollo de eritema, inflamación, prurito y dolor con posibles sobreinfecciones y aparición de costras serohemáticas. Éstas pueden ser tan intensas que ocasionen la interrupción del tratamiento. Otro de los inconvenientes en nuestro país es la falta de una presentación comercial de 5-FU a esta concentración, lo que obliga a formularlo y puede limitar su prescripción. Su uso está contraindicado en pacientes con cáncer, ya que debido a una disminución de la dihidropirimidinadeshidrogenasa, puede ocasionar una toxicidad grave con diarrea, estomatitis, mucositis, mielosupresión, neurotoxicidad y, en casos excepcionales, la muerte(18). Existe comercializada una combinación de 5-FU a dosis bajas (0.5%) en combinación con ácido salicílico al 10%, lo cual disminuye los efectos secundarios locales y aumenta la efectividad en caso de lesiones hiperqueratósicas(19).

A pesar de que no se encuentra indicado para la enfermedad de Bowen, hay estudios realizados al respecto que han mostrado altas tasas de curación completa(20), y es usado en la práctica clínica habitual. Además, su combinación con crioterapia previa parece mantener altas tasas de eficacia con pautas de tratamiento menores(21).

6.3.2. IMIQUIMOD

Imiquimod es una imidazoquinolinamina que actúa como agonista del receptor Toll-like 7 y 8 que induce el interferón α y otras citoquinas y promueve la inmunidad innata de tipo Th1 y la inmunidad adquirida(22). Existe comercializado al 5% y al 3,75%. La ventaja de la menor concentración es que disminuye el abandono del tratamiento por toxicidad, aunque disminuye ligeramente la eficacia. En el caso de las QA, la utilización de imiquimod al 5% tópico 3 veces a la semana de 4 a 16 semanas ha mostrado una eficacia del 54% al 69% en distintos estudios(11).

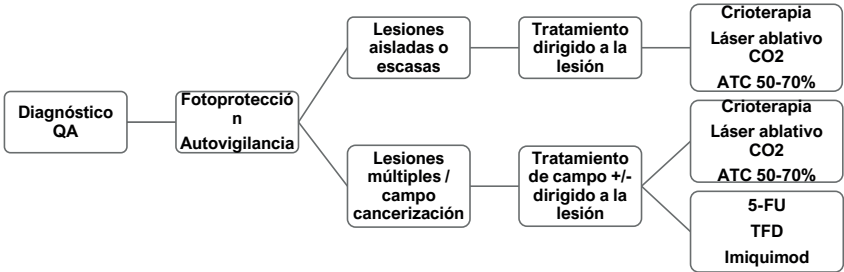
Además, esta pauta también ha resultado un tratamiento bastante eficaz de la enfermedad de Bowen(10). Los efectos secundarios irritativos a nivel local en ambos casos afectan a un porcentaje importante de los pacientes y, al igual que ocurría con 5-FU, es causa de interrupción del tratamiento. Puede producir una dermatitis grave, difícil de predecir y variable entre cada paciente, consistente en eritema, erosiones, exudación y formación de costras, acompañado de dolor y prurito. Existe una correlación positiva entre la gravedad de esta reacción inflamatoria y la respuesta clínica. Cuando la aplicación es muy extensa puede dar lugar a fiebre, síndrome gripal y cefalea. A largo plazo suele obtener buenos resultados estéticos, siendo rara la aparición de cicatriz o discromía(9). Con el objetivo de mejorar la adherencia terapéutica, se ha postulado la pauta continua de aplicación diaria de Imiquimod crema al 5% durante 12 días consecutivos como alternativa eficaz e igualmente válida en el tratamiento de las QA(23).

6.3.3. DICLOFENACO

El diclofenaco es un fármaco no esteroideo que suprime la producción de linfocitos inmunorreguladores, la actividad citotóxica de las células natural killer y la proliferación de células T y B mediante la inhibición de la ciclooxigenasa 2, disminuyendo la síntesis de la prostaglandina E2, al afectar la cascada del ácido araquidónico. Se ha descrito también un efecto proapoptótico que le confiere una actividad antineoplásica, y antiangiogénico, al disminuir la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular. El principal factor limitante de este tratamiento es su posología, pues debe aplicarse 2 veces al día durante 3 meses, y esto repercute en su cumplimiento. A pesar de que se considera la alternativa menos eficaz, tiene un perfil de tolerancia muy favorable, siendo infrecuentes las reacciones locales intensas(11).

Finalmente, debemos recordar que en el manejo de estos pacientes es primordial la prevención primaria basada en la recomendación de medidas que incluyan la fotoevitación mediante el uso de sombrero o ropa adecuada y la fotoprotección estricta utilizando filtros solares específicos. Ambas medidas han demostrado ser útiles no sólo en la disminución de las QA clínicamente visibles, sino también en la reducción del riesgo de desarrollo de nuevas lesiones(24).

ALGORITMO TERAPÉUTICO EN EL MANEJO DE QUERATOSIS ACTÍNICAS



QA: queratosis actínica; ATC: ácido tricloroacético; 5-FU: 5-fluorouracilo; TFD: terapia fotodinámica. Modificado de (25)

Opciones terapéuticas más utilizadas en QA

	Mecanismo de acción	Modo de aplicación	Principales ventajas	Principales inconvenientes
Tratamientos dirigidos a la lesión				
Crioterapia	Dstrucción y separación dermis-epidermis con nitrógeno líquido	Uno o dos ciclos de 5-20 segundos por lesión	Técnicamente fácil y rápido Coste	Requiere equipo específico Dstrucción no selectiva No estandarizado Hipopigmentación residual Recidiva frecuente
Tratamientos de campo				
5-fluoracilo 5%	Antimetabolito	Dos veces al día a diario 2-4 semanas	Coste-efectividad Permite tratar áreas extensas	Reacción local Falta comercialización

GUÍA CLÍNICA DE ACTUACIÓN EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

			Fácil aplicación Aplicación domiciliaria	Contraindicado en pacientes oncológicos Posibles interacciones farmacológicas
5-fluoracilo 0,5% + ácido salicílico 10%	Antimetabolito + queratolítico	Una vez al día a diario hasta un máximo de 12 semanas	Eficacia QA hiperqueratósicas Aplicación domiciliaria	Reacción local No trata lesiones subclínicas Difícil aplicación
Imiquimod 3,75%	Agonista del receptor Toll-like 7 y 8	Dos veces al día a diario durante 2 semanas, descansar 2 semanas y después una vez al día a diario por 2 semanas más	Permite tratar áreas extensas Pauta más corta Aplicación domiciliaria	Reacción local Reacción sistémica (infrecuente)
Imiquimod 5%	Agonista del receptor Toll-like 7 y 8	Una vez al día tres días a la semana de 4 a 16 semanas o una vez al día a diario durante 12 días	Resultado cosmético Mínimo índice de recurrencias Aplicación domiciliaria	Reacción local variable e impredecible Reacción sistémica (infrecuente) Coste

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

Diclofenaco 3%	Inhibición de ciclooxigenasa 2, inducción apoptosis y disminución angiogénesis	Dos veces al día durante 2-3 meses	Buena tolerancia Permite tratar áreas extensas Aplicación domiciliaria	Difícil cumplimiento
TFD convencional	Activación fotosensibilizante mediante fuentes de luz y formación de especies reactivas de oxígeno	Una-2 sesiones	Destrucción selectiva Resultado cosmético	Requiere equipo específico Consumo recursos
TFD-LD	Activación fotosensibilizante mediante luz ambiental y formación de especies reactivas de oxígeno	Una-2 sesiones	Destrucción selectiva Resultado cosmético Eficacia similar a TFD-LD con mínimo dolor	No supervisión especializada del procedimiento

Opciones terapéuticas en Enfermedad Bowen

	Mecanismo de acción	Modo de aplicación	Principales ventajas	Principales inconvenientes
Crioterapia	Destrucción y separación dermis-epidermis con nitrógeno líquido	Uno o dos ciclos de 5-20 segundos por lesión	Técnicamente fácil y rápido Coste	Requiere equipo específico Destrucción no selectiva No estandarizado

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

				Cicatrización
5-fluoracilo 5%	Antimetabolito	Dos veces al día a diario 4-8 semanas	Coste-efectividad Permite tratar áreas extensas Fácil aplicación Aplicación domiciliaria	Reacción local Falta comercialización Contraindicado en pacientes oncológicos No estandarizado Posibles interacciones farmacológicas
Imiquimod 5%	Agonista del receptor Toll-like 7 y 8	Una aplicación al día a diario 12-16 semanas	Aplicación domiciliaria	Reacción local Reacción sistémica (infrecuente) Coste Falta estandarización
TFD convencional	Activación fotosensibilizante mediante fuentes de luz y formación de especies reactivas de oxígeno	Una sesión a la semana 3 semanas	Eficacia Destrucción selectiva Cicatrización mínima Permite tratar múltiples lesiones	Falta estandarización Requiere equipo específico Consumo recursos

CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES

Con el objetivo de no ser redundantes en los tratamientos médicos del carcinoma basocelular simplemente nos vamos a remitir a las indicaciones y posología de ficha técnica de las dos principales indicaciones de los tratamientos médico más empleados en su manejo, ya que la descripción de la técnica ya se ha llevado a cabo con acierto en el apartado dedicado al carcinoma de células escamosas

- a) Imiquimod 5%. Esta indicado En el tratamiento de las formas superficiales de carcinoma de células basales. Se debe aplicar la crema de imiquimod durante 6 semanas, 5 veces a la semana (por ejemplo: de lunes a viernes), antes de la hora habitual de dormir, y deje actuar sobre la piel unas 8 horas aproximadamente.
- b) Terapia fotodinámica convencional. No se recomienda el uso de la modalidad de luz de día para las formas superficiales de carcinoma de células basales. Se optará por la modalidad convencional. Para su tratamiento deben administrarse dos sesiones, con un intervalo de una semana entre sesiones. Antes de aplicar la sustancia fotosensibilizante, la superficie de la lesión debe prepararse para retirar las escamas y costras y se debe raspar la superficie de las lesiones. Las lesiones del carcinoma de células basales suelen estar cubiertas con frecuencia por una capa de queratina epidérmica intacta, que debe retirarse. El material tumoral expuesto debe retirarse cuidadosamente sin intentar escindir más allá de los márgenes tumorales. Aplicar una capa de crema (alrededor de 1 mm de espesor), con la ayuda de una espátula, sobre la lesión y sobre 5-10 mm de piel sana circundante. Cubrir la zona tratada con un vendaje oclusivo durante 3 horas. Retirar el vendaje, limpiar la zona con solución salina y exponer inmediatamente la lesión a luz roja con un espectro continuo de 570-670 nm y a una dosis de luz total de 75 J/cm² sobre la superficie de la lesión. Puede utilizarse luz roja con un espectro más reducido de aproximadamente 630 nm (y una dosis de luz total de 37 J/cm²)que produzca la misma activación de porfirinas acumuladas. La intensidad de la luz sobre la superficie de la lesión no debe exceder los 200 mW/cm² . Las lesiones múltiples pueden tratarse en una misma sesión de tratamiento. Se debe evaluar la respuesta de la lesión a los tres meses, y si en la evaluación de la respuesta, los lugares de las lesiones muestran respuesta incompleta pueden ser tratados de nuevo, si se considera necesario.

BIBLIOGRAFIA

1. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1 Suppl 1):S2-9.
2. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1 Suppl 1):S28-38.
3. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(11):2069-79.
4. Steeb T, Wessely A, Leiter U, French LE, Berking C, Heppt MV. The more the better? An appraisal of combination therapies for actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(4):727-32.
5. Hansen JB, Larsson T, Dunkelly-Allen N, Veverka KA, Feldman SR. Real-World Effectiveness and Safety of Field- and Lesion-Directed Treatments for Actinic Keratosis. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(8):756-62.
6. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, Kouloubis N, Arits AHMM, van Pelt HPA, et al. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*. 2019;380(10):935-46.
7. Sinclair R, Baker C, Spelman L, Supranowicz M, MacMahon B. A review of actinic keratosis, skin field cancerisation and the efficacy of topical therapies. *Australas J Dermatol*. 2020.
8. Neri L, Peris K, Longo C, Calvieri S, Frascione P, Parodi A, et al. Physician-patient communication and patient-reported outcomes in the actinic keratosis treatment adherence initiative (AK-TRAIN): a multicenter, prospective, real-life study of treatment satisfaction, quality of life and adherence to topical field-directed therapy for the treatment of actinic keratosis in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(1):93-107.
9. Esmann S, Jemec GB. Patients' perceptions of topical treatments of actinic keratosis. *J Dermatolog Treat*. 2014;25(5):375-9.
10. Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):245-60.
11. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):250-9.
12. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(5):536-44.

13. Simon JC, Dominicus R, Karl L, Rodríguez R, Willers C, Dirschka T. A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):881-9.
14. Bath-Hextall FJ, Matin RN, Wilkinson D, Leonardi-Bee J. Interventions for cutaneous Bowen's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD007281.
15. Braathen LR, Morton CA, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Gerritsen MJ, Gilaberte Y, et al. Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(9):1063-6.
16. Morton CA, Braathen LR. Daylight Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(5):647-56.
17. Martins CC, Bakos RM, Martins Costa M. Daylight photodynamic therapy for Bowen's disease. *An Bras Dermatol*. 2020;95(4):529-31.
18. Johnson MR, Hageboutros A, Wang K, High L, Smith JB, Diasio RB. Life-threatening toxicity in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res*. 1999;5(8):2006-11.
19. Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, Willers C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. *Br J Dermatol*. 2011;165(5):1101-8.
20. Morton C, Horn M, Leman J, Tack B, Bedane C, Tjioe M, et al. Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or Fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol*. 2006;142(6):729-35.
21. Soong LC, Keeling CP. Cryosurgery + 5% 5-Fluorouracil for Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma and Bowen's Disease [Formula: see text]. *J Cutan Med Surg*. 2018;22(4):400-4.
22. Persaud A, Lebowitz M. Imiquimod cream in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(4 Suppl):S236-9.
23. Serra-Guillén C, Nagore E, Llobart B, Sanmartín O, Requena C, Calomarde L, et al. A 12-Day Course of Imiquimod 5% for the Treatment of Actinic Keratosis: Effectiveness and Local Reactions. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(3):248-53.
24. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993;329(16):1147-51.
25. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Gilaberte Y, Del Río R, Macaya-Pascual A, Granger C, et al. Management Pearls on the Treatment of Actinic Keratoses and Field Cancerization. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(5):903-15.

CAPÍTULO 7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA LESIÓN PRIMARIA

Jorge Juan Vega Castillo, Jose María Llamas Molina, Ana Gil Villalba, Francisco M Almazan Fernandez

CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS

7.1. INTRODUCCIÓN

La cirugía se considera el tratamiento de primera línea del carcinoma escamoso cutáneo invasivo localizado, con independencia del grupo de edad y la localización anatómica¹. Ocupa un lugar preeminente con respecto a otras terapias dado que el fallo de estas (destructivas o tópicas) supone una cirugía de rescate posterior normalmente en un estadio más avanzado de la enfermedad². La cirugía permite además, en comparación con otros tratamientos, confirmar histológicamente el tipo de tumor y evaluar los márgenes de resección. El tratamiento quirúrgico obtiene una alta tasa de resecciones completas a nivel clínico y microscópico (resección R0), objetivo terapéutico en la mayoría de las ocasiones. Entre los objetivos secundarios de la cirugía se encuentran la preservación de la función del área anatómica correspondiente y la obtención de un aceptable resultado estético^{1,2}.

A la hora de planificar la intervención quirúrgica de un carcinoma escamoso cutáneo es preciso tener en cuenta una serie de características del tumor y del paciente. Por un lado, la mayoría de estos tumores se encuentran en fase de enfermedad local en el momento del diagnóstico, dada su baja tasa de metastatización locoregional o a distancia (3-6% de casos)³. Esto supone que, en el grueso de casos, un tratamiento quirúrgico adecuado a las características del tumor sea curativo, evitando la progresión de la enfermedad. Resulta, por tanto, esencial, reconocer tempranamente los pocos tumores con una mayor tendencia a metastatizar, con el objetivo de adaptar el tratamiento, el cual, en esta fase de enfermedad local será más agresivo para conseguir una resección completa (R0). La razón que fundamenta estos abordajes más agresivos es que se ha observado que la recurrencia local, debida en muchas ocasiones a una evaluación inicial errónea de las características del tumor con el consiguiente plan terapéutico inadecuado, se asocia a un mayor riesgo de metástasis y un peor pronóstico⁴. La recurrencia local se ha erigido, por tanto, en factor diferencial, habiendo propiciado el desarrollo de diferentes sistemas que, atendiendo a características propias del tumor y del paciente, clasifican el carcinoma escamoso cutáneo no metastásico en tumores de bajo y alto riesgo según la probabilidad de recurrencia local¹⁻¹⁸. Dichos sistemas constituyen las herramientas del clínico para reconocer aquellos

tumores con un comportamiento más agresivo, en los cuales el abordaje quirúrgico será más radical y el seguimiento posterior más estrecho⁵. Por otro lado, debe mencionarse que estos tumores presentan una extensión subclínica asimétrica, más allá de la lesión clínicamente visible⁶, lo cual determina que para asegurar la extirpación completa del tumor la escisión deberá incluir un margen de seguridad, esto es, un margen de piel clínicamente sana alrededor del tumor (y el eritema peritumoral, cuando esté presente)¹⁻¹⁸. Por último, es preciso evaluar el estado de inmunocompetencia del paciente, así como su capacidad para soportar una intervención quirúrgica que, en algunas ocasiones, puede ser muy agresiva¹⁻⁹.

La mayoría de las guías de práctica clínica sobre carcinoma escamoso cutáneo incluyen una serie de factores de riesgo de recurrencia local que se clasifican en tumorales (clínicos e histológicos) y dependientes del paciente (estado de inmunocompetencia). Todas las guías reconocen, sin embargo, que la definición de dichos factores de riesgo es muy variable y se basa esencialmente en estudios retrospectivos y series de casos, con pocos estudios prospectivos⁵. La falta de evidencia disponible en lo que respecta tanto a los factores de riesgo como a los sistemas de clasificación del riesgo generados a partir de los primeros provoca que en la mayor parte de las guías la elección de uno u otro sistema se deba al consenso entre expertos en la materia de cada país u organización⁴.

De esta manera, según la importancia dada por los mencionados expertos a cada uno de los diferentes factores de riesgo se seleccionará uno u otro sistema, o incluso se desarrollará uno nuevo *ad hoc* con los factores de riesgo que se consideren más relevantes, pudiendo observarse varios métodos de clasificación al analizar las diferentes guías¹⁻⁹. Así, los principales sistemas utilizados son el de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), empleado en las guías americana, italiana y, evidentemente, la de la propia NCCN, que clasifica los tumores en bajo y alto riesgo^{2,6,7}, el de la American Joint Committee on Cancer (AJCC, 8ª ed.), que clasifica los tumores según el sistema de estadaje TNM¹⁹, y otros elaborados por cada guía como ocurre en las guías europea y canadiense, que distinguen entre tumores de bajo y alto riesgo^{1,8}, y la británica, que añade a los dos anteriores un tercer escalón que incluye tumores de muy alto riesgo⁹.

De cara a la evaluación inicial del carcinoma escamoso cutáneo, y con vistas a la planificación quirúrgica, el autor de este capítulo desea destacar un sistema por su gran utilidad práctica: el sistema de clasificación de riesgo de la NCCN. Este sistema tiene una importante intención práctica, pues intenta dotar al cirujano de la máxima información clínica posible acerca de cómo tratar el tumor en el momento inmediato (como un tumor de bajo o de alto riesgo), lo cual suele ir en detrimento de su precisión a la hora de estimar el pronóstico. Con este fin incluye una serie de variables clínicas menos validadas que, por tanto, no suelen estar presentes en otras guías pero que resultan de gran utilidad para el clínico, lo que explica su uso tan habitual en la práctica diaria. Estas variables son incluidas a partir de la evidencia disponible y las opiniones de expertos

y justifican su inclusión basándose, normalmente, en el hecho de que una mayor dificultad técnica para intervenir en ciertas situaciones (tumor de bordes mal definidos, tumor recurrente sobre cicatriz de extirpación previa, etc.) o zonas anatómicas (periocular, nasal, etc.) supone un mayor riesgo de resecciones incompletas⁷. La guía americana recomienda estratificar inicialmente el carcinoma escamoso cutáneo usando el sistema de la NCCN con vistas a la planificación quirúrgica inmediata y, una vez extirpado y analizado histológicamente, someterlo a otro sistema que realice una estimación más precisa del pronóstico, en este caso la clasificación del Brigham and Women's Hospital para el carcinoma escamoso cutáneo no metastásico^{5,10}.

7.2. MODALIDADES PRINCIPALES DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO

El primer paso a la hora de planificar la cirugía del carcinoma escamoso es, como se ha mencionado con anterioridad, preguntarse si el tumor que se va a tratar es de bajo o alto riesgo. Puesto que en los principales sistemas de estimación del riesgo existen variables clínicas e histológicas, en un primer momento solo podremos tener en cuenta las primeras, y habremos de esperar al análisis histopatológico posterior a la extirpación de la pieza para conocer las segundas. Esto supondrá que, en alguna ocasión, una lesión catalogada como de bajo riesgo según los factores clínicos se convierta en una de alto riesgo al realizar el estudio histológico, pasando a ser candidata a una segunda cirugía en que se apliquen los márgenes adecuados. Dos enfoques quirúrgicos pueden ofrecerse al paciente con carcinoma escamoso cutáneo primario: la cirugía convencional y la cirugía controlada al microscopio¹⁻¹⁸.

La cirugía convencional consiste en la escisión quirúrgica del tumor con márgenes apropiados de piel sana alrededor, seguida de un análisis histopatológico postoperatorio de los márgenes de resección. Se trata del tratamiento estándar del carcinoma escamoso cutáneo. Dos revisiones sistemáticas acerca de las distintas opciones terapéuticas para el carcinoma escamoso cutáneo no metastásico incluyeron una serie de estudios cuyo análisis en conjunto demostró una tasa de recurrencias locales en los tumores tratados mediante cirugía convencional del 5.4% y el 5.7%, respectivamente^{11,12}. Los márgenes de seguridad deben adaptarse al riesgo de extensión subclínica y de recurrencia local del tumor, definido por la presencia o ausencia de los factores de riesgo mencionados previamente. Los estudios que aportan la evidencia para establecer los márgenes adecuados son, en su mayoría, retrospectivos y presentan períodos de seguimiento muy variables¹¹. Por esta razón, las recomendaciones de las guías se basan, además de en los citados trabajos, en opiniones de expertos y en datos extrapolados de trabajos sobre carcinoma basocelular y carcinoma escamoso no cutáneo de cabeza y cuello⁶. Dos estudios prospectivos señalaron una tasa de curación del 95% y 97%, respectivamente, para tumores de bajo riesgo de menos de 2 cm de diámetro mayor tratados con un margen de 4 mm. Un tercer estudio publicó una tasa de curación del 95% en tumores de bajo riesgo tratados con un margen de 5 mm¹³⁻¹⁵.

Entre las diferentes guías existe un grado de uniformidad en cuanto a los márgenes propuestos para el manejo de los tumores de bajo riesgo que no se observa en los propuestos para los tumores de alto riesgo. Normalmente los márgenes recomendados por las distintas guías para el tratamiento quirúrgico de los tumores de bajo riesgo se encuentran entre los 4 y los 6 mm¹⁻⁹. En el caso de los tumores de alto riesgo, se observa una importante variabilidad entre las guías. Así, las guía americana y de la NCCN aconsejan aplicar márgenes más anchos que en los tumores de bajo riesgo, sin más especificaciones, basándose en la gran variabilidad de las características que pueden definir a un tumor como de alto riesgo, y recomiendan ajustar los márgenes según las características del tumor y el paciente^{6,7}. La guía canadiense recomienda dar unos márgenes entre 6 y 13 mm, la británica al menos 6 mm para tumores de alto riesgo y 10 mm para tumores de muy alto riesgo (según su sistema de clasificación del riesgo de tres niveles) y la europea sugiere unos márgenes entre 6 y 10 mm, individualizando el riesgo y teniendo siempre en cuenta las características del tumor y el paciente.

Esta falta de unidad es reflejo de la gran variabilidad en la evidencia disponible, así pues, un estudio prospectivo señaló que eran necesarios unos márgenes de al menos 6 mm para conseguir una tasa de curación superior al 95% a los 5 años en tumores de alto riesgo¹³, mientras que en otro trabajo se obtuvo como resultado una tasa de curación del 95% en tumores de alto riesgo aplicando unos márgenes de 13.25 mm¹⁴. La falta de consistencia de los datos que dan fundamento a los factores de riesgo provoca que no se conozca con seguridad el valor pronóstico de cada factor por separado, lo cual impide realizar recomendaciones específicas en torno los márgenes adecuados para los tumores de alto riesgo. Se observa, no obstante, que las guías que recomiendan márgenes de seguridad coinciden en el valor de 6 mm como margen mínimo a aplicar en estos tumores cuando se realiza cirugía convencional^{1,5,8,9}.

En las situaciones en que el análisis histológico postoperatorio pone de manifiesto una afectación del margen se recomienda reintervenir hasta conseguir el margen adecuado, siempre y cuando sea factible una nueva cirugía, pues se ha observado un aumento en la tasa de recurrencias locales en estas situaciones. En los casos en que el margen no está afectado, pero es inadecuado para el riesgo de la lesión (teniendo en cuenta que la pieza encoge en el procesamiento), debería considerarse la reintervención si es posible^{1,3,9}. En cuanto a la profundidad de la escisión, la guía americana recomienda profundizar hasta un plano medio del tejido celular subcutáneo en caso de tumores de bajo riesgo y no realiza recomendaciones en el caso de los tumores de alto riesgo por la falta de evidencia disponible⁶. La guía europea aconseja incluir el tejido celular subcutáneo en la escisión (junto con la galea aponeurótica en tumores de cuero cabelludo), con respeto del pericondrio o el periostio, siempre y cuando estas estructuras no estén afectas¹. En cuanto a la reconstrucción quirúrgica, las guías alemanas, americana y de la NCCN, recomiendan no cerrar el defecto quirúrgico hasta confirmar que los márgenes están libres de enfermedad si se trata de

tumores grandes, en localizaciones difíciles o si se planea llevar a cabo colgajos, pues pueden desplazar los márgenes de resección, complicando reintervenciones futuras si son necesarias^{3,6,7}.

La cirugía controlada al microscopio engloba aquellas técnicas en que se extirpa el tumor, se realizan cortes horizontales de la muestra y se analizan los márgenes laterales y profundo al microscopio¹⁻⁹. La principal técnica del grupo es la cirugía de Mohs, en la cual se realizan cortes secuenciales que son analizados de forma intraoperatoria. El tejido extirpado es marcado topográficamente y analizado histológicamente. En caso de afectación de márgenes, se realizan escisiones repetidas en aquellas localizaciones en que persiste la enfermedad hasta conseguir unos márgenes libres. Posteriormente se procede a la reconstrucción del defecto quirúrgico. Se trata de una técnica que permite preservar la máxima cantidad posible de tejido sano, garantizando la extirpación completa del tumor. Sus principales desventajas son el tiempo requerido para realizar las intervenciones, la necesidad de personal entrenado y su alto coste^{1,2,8}. Varios estudios retrospectivos y prospectivos han demostrado la utilidad de la cirugía de Mohs en el carcinoma escamoso cutáneo de alto riesgo, consiguiendo tasas de recurrencia local entre el 0% y el 4%¹⁶⁻¹⁸. No se han publicado hasta la fecha ensayos clínicos aleatorizados que comparen la cirugía convencional y la cirugía de Mohs, aunque algunos estudios retrospectivos han señalado una posible superioridad de la técnica de Mohs en términos de recurrencia local (3% vs 8%) para carcinoma escamoso cutáneo de cabeza y cuello¹⁸.

Una revisión sistemática mostró una tasa de recurrencia local del 10% en pacientes tratados con cirugía de Mohs frente a un 23.3% en pacientes tratados con cirugía convencional¹². En un ensayo clínico aleatorizado que comparó la cirugía de Mohs con la cirugía convencional para el tratamiento del carcinoma basocelular facial se observó una menor tasa de recurrencias tras la cirugía de Mohs (4.4% vs 12.2%)²⁰. Se ha señalado, sin embargo, que la diferencia observada en los estudios podría deberse a un sesgo de selección, de manera que los tumores sometidos a cirugía convencional serían de mayor tamaño y con mayor grado de infiltración y, por tanto, con mayor riesgo de recurrencia que los que se intervienen mediante cirugía de Mohs⁴. La mayoría de las guías recomiendan llevar a cabo la cirugía de Mohs en casos seleccionados, especialmente en tumores de alto riesgo, mal definidos y que afectan a áreas estética o funcionalmente muy sensibles (párpados, orejas, manos...). Las guías americana, de la NCCN y europea recomiendan que se considere siempre llevar a cabo la cirugía de Mohs en todos los tumores de alto riesgo^{1,5-}

7.

7.3. OTROS TRATAMIENTOS

Otras dos formas de tratamiento quirúrgico pueden reseñarse en este capítulo, si bien, ambas deberían emplearse en situaciones excepcionales en que la cirugía no es practicable o está contraindicada: son el curetaje y electrocoagulación y la criocirugía.

El curetaje y electrocoagulación es una técnica consistente en extirpar el tumor con un instrumento de raspado (cureta) seguido de la electrocoagulación de la base tumoral. Se trata de una técnica muy dependiente de la habilidad del cirujano, pues el resultado depende de su capacidad para reconocer entre dermis sana y tejido tumoral mediante el tacto con la cureta y la visión⁸. No hay estudios prospectivos que comparen esta técnica con otros procedimientos quirúrgicos empleados en el manejo del carcinoma escamoso cutáneo. Una revisión sistemática sobre las diferentes terapias para el carcinoma escamoso cutáneo no metastásico incluyó 8 estudios retrospectivos cuyo análisis en conjunto demostró una tasa de recurrencias locales del 1.7% al tratar tumores de menos de 2 cm de diámetro mayor¹¹. La mayoría de las guías recomiendan emplear esta técnica en carcinomas escamosos cutáneos de pequeño tamaño, bajo riesgo y que no se encuentren en zonas cubiertas de pelo terminal (cuero cabelludo, axilas, pubis y área de la barba en hombres) por el riesgo de que el tumor se haya extendido por el folículo y con el curetaje no se profundice lo suficiente^{1,6,8,9}. Debe tenerse en cuenta, además, que esta técnica puede asociar un mayor tiempo de curación y un peor resultado estético en comparación con la cirugía convencional, por lo que debe evitarse en zonas estéticamente sensibles²¹.

La criocirugía con nitrógeno líquido es un tratamiento destructivo, sin control histológico de márgenes. No existen protocolos estandarizados en cuanto a la temperatura óptima, la duración apropiada del tratamiento y el equipamiento empleado⁸. La evidencia a favor de su uso en el carcinoma escamoso cutáneo es baja¹¹, algunos estudios retrospectivos señalan su utilidad en tumores de bajo riesgo, con tasas de curación del 96.1% a los 5 años²². Un estudio prospectivo señala que la criocirugía sería inferior a la técnica del curetaje y electrocoagulación en términos de dolor, velocidad de cicatrización y tasa de recurrencias locales²³. La mayoría de las guías incluyen la criocirugía como alternativa terapéutica para tumores de bajo riesgo, la guía europea plantea su utilidad en el manejo de tumores de bajo riesgo con campo de cancerización extenso^{1,6,8}.

7.4. CIRUGIA TRAS NEOADYUVANCIA

La terapia neoadyuvante tiene el objetivo de reducir el tamaño tumoral para conseguir defectos quirúrgicos de menor tamaño y, en última instancia, reconstrucciones de menor complejidad técnica y morbilidad. La evidencia disponible hasta la fecha para el carcinoma escamoso cutáneo es escasa. Hay un limitado número de pequeños estudios que plantean el uso de inhibidores de EGFR (cetuximab, gefitinib) en neoadyuvancia^{1,24}. Se espera la próxima publicación de los resultados de varios ensayos clínicos con fármacos anti-PD1 y anti-PDL1 (cemiplimab, nivolumab, atezolizumab) en neoadyuvancia. Dada la falta de evidencia disponible hasta la fecha, las guías no realizan recomendaciones acerca del uso de terapias en neoadyuvancia para el carcinoma escamoso cutáneo¹⁻⁹.

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

En cuanto a la inyección intralesional de fármacos citostáticos (metotrexato, 5-fluorouracilo, bleomicina o interferón) en queratoacantomas, cabe decir que las guías no incluyen dichos procedimientos dentro del abanico de opciones de neoadyuvancia, al considerar que se trata de terapias cuyo objetivo no es una cirugía posterior, sino la resolución completa de la enfermedad¹. En la guía europea se cita un estudio prospectivo en que se emplea metotrexato intralesional como paso previo a una cirugía convencional en casos de carcinoma escamoso cutáneo, pero considera que la evidencia total es insuficiente como para hacer una recomendación sobre su uso en neoadyuvancia^{1,25}.

7.5. ESQUEMA TERAPEUTICO QUIRURGICO

Se recomienda un plan de tratamiento que considere la tasa de recurrencia, la preservación de la función, las expectativas del paciente y los posibles efectos adversos (Tablas 1 y 2).

- Carcinoma de células escamosas de bajo riesgo:
 - Se recomienda la escisión estándar con un margen de 4 a 6mm, a una profundidad del tejido adiposo medio-subcutáneo, con evaluación de los márgenes histológicos.
 - Consenso europeo 5mm
 - Puede considerarse curetaje y electrocoagulación.
- Carcinoma de células escamosas de alto riesgo:
 - Se recomienda cirugía de Mohs o cirugía controlada al microscopio (MCS)
 - La escisión estándar puede considerarse para tumores seleccionados de alto riesgo. Entre 6 y 13mm de margen, o 6 y 10mm según consenso europeo. Sin embargo, se recomienda una gran precaución cuando se selecciona una modalidad de tratamiento para tumores de alto riesgo sin una evaluación completa de los márgenes.

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

		Bajo riesgo	Alto riesgo
Parámetros clínicos	Localización/tamaño	Área L <20mm Área M <10mm	Área L ≥20mm Área M ≥10mm Área H
	Bordes	Bien definidos	Pobremente definidos
	Primario vs recurrente	Primario	Recurrente
	Inmunosupresión	No	Sí
	Localizado sobre área irradiada o inflamación crónica	No	Sí
	Tumor rápido crecimiento	No	Sí
Parámetros histopatológicos	Síntomas neurológicos	No	Sí
	Grado de diferenciación	Bien o moderadamente	Pobremente
	Subtipo histológico de alto riesgo	No	<u>Desmoplásico</u> <u>Acantolítico</u> <u>Metaplásico</u> <u>Adenoesquamoso</u>
	Profundidad (espesor o nivel de Clark)	<2mm ó I, II, III	≥2mm ó IV, V
	Invasión <u>perineural</u> , linfática o vascular	No	Sí

Tabla 1. Diferenciación entre Carcinoma de células escamosas de alto y bajo riesgo

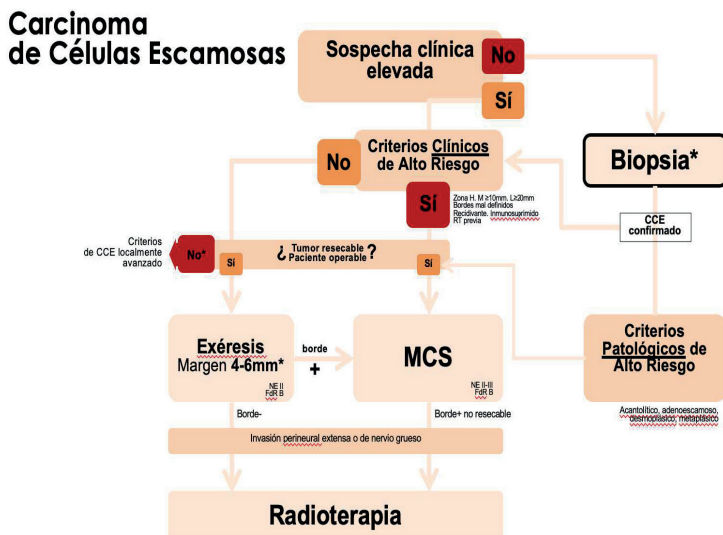


Tabla 2. Esquema terapéutico de manejo del Carcinoma de células escamosas

CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES

Con el objetivo de ser más sintéticos y no redundantes en el tratamiento quirúrgico del Carcinoma de células basales repasaremos las principales técnicas quirúrgicas con su correspondiente nivel de evidencia y fuerza de recomendación ^{26,27}

7.6. CIRUGIA CONVENCIONAL

Fuerza de recomendación: A, Nivel de evidencia I

Es el tratamiento estándar para el Carcinoma de células basales y permite el estudio histológico de la pieza. El margen es variable y depende de las características del tumor y localización anatómica. Los autores de las últimas guías europeas concluyen que

- Para lesiones de 2 cm de diámetro mayor o más pequeñas, Carcinoma de células basales no morfeiformes un margen de seguridad de 3mm debe ser más que suficiente ya que garantiza una curación total en el 95% de los casos. La presencia de márgenes laterales o profundos afectos supone una tasa de recurrencia del 27%⁷. El 30% de las recurrencias aparecen en el primer año, el 50% entre el 2º y el 5º año y un 18% a partir del 5º año.
- En tumores de más de 2 cm de diámetro mayor se necesitarán márgenes de seguridad mayores si bien sólo es posible concretar que para obtener tasas de curación del 95% es preciso dar márgenes de 13 mm lo cual es complicado en ciertas ocasiones por localización anatómica.

7.7. CIRUGIA MICROGRÁFICA

Fuerza de recomendación: A, Nivel de evidencia I

Las tasas de curación clínica con cirugía micrográfica oscilan entre el 97-99% de tumores primarios y 93-98% en recurrencias de los carcinomas de células basales. Los estudios más recientes abogan por su utilización sólo en recurrencias tumorales y no en carcinomas de células basales primarios debido a su ratio coste-efectividad si bien siguen existiendo grupos que siguen encontrando útil su utilización en células basales primarios a un coste no tal alto, por lo que en resumen su utilización quedaría limitada a carcinomas células basales primarios de alto riesgo y en casos seleccionados y células basales recurrentes de alto riesgo.

7.8. ESQUEMA TERAPEUTICO QUIRURGICO

Se recomienda un plan de tratamiento que considere la tasa de recurrencia, la preservación de la función, las expectativas del paciente y los posibles efectos adversos (Tablas 3 y 4).

- Carcinomas de células basales de bajo riesgo:
 - Se recomienda la escisión quirúrgica con margen de 4 mm y evaluación del margen histológico
 - Curetaje y electrocoagulación (no recomendada en cuero cabelludo).
- Carcinomas de células basales de alto riesgo:
 - Se recomienda cirugía micrográfica de Mohs.
 - La escisión estándar se puede considerarse en tumores seleccionados de alto riesgo, con precaución y seguimiento.
- Carcinoma de células basales irresecable o localmente avanzado
 - Recidiva múltiple con cirugía adecuada.
 - Baja expectativa de cirugía R0.
 - Morbilidad alta: Invasión ósea (mandibular, cráneo, temporal, etc), muscular, nerviosa. Orbitaria-periocular. Enucleación, amputación pirámide nasal, extirpación espesor completo párpado

Tabla 3. Diferenciación entre Carcinoma de células basales de alto y bajo riesgo

		CBC	CCE
		Zonas L	Zonas M
		≥20mm	≥10mm
Clínicos		Bordes mal definidos Recidivante Inmunosuprimido RT previa	
			Crecimiento rápido Síntomas neurológicos
Patológicos		Morfeiforme Basoescamoso Esclerosante Infiltrativo Micronodular	Acantolítico Adenoescamoso Desmoplásico Metaplásico
		Infiltración <u>perineural</u>	
			Pobremente diferenciado Profundidad ≥2mm o Clark IV-V

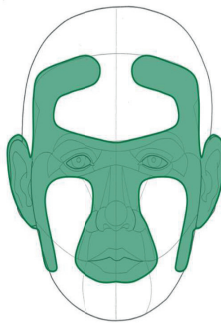
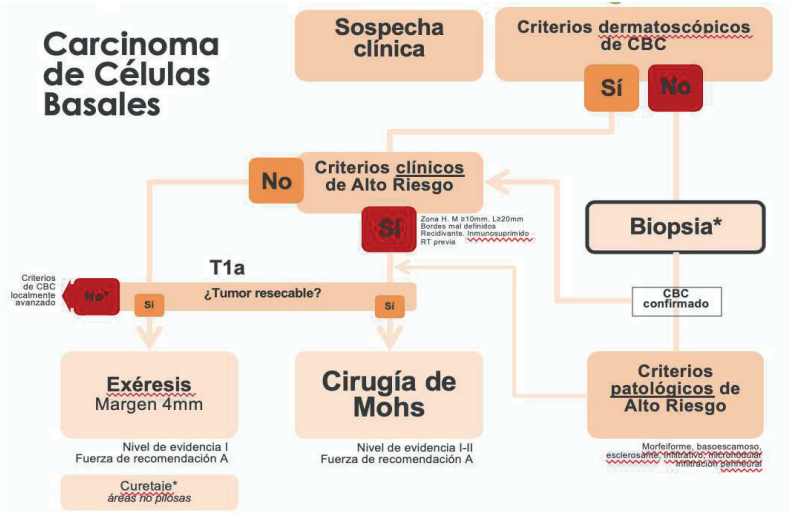


Tabla 4. Esquema terapéutico de manejo del Carcinoma de células basales



BIBLIOGRAFIA

CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS

1. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*. 2020 Mar;128:83-102.
2. Peris K, Alaibac M, Argenziano G, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma. Italian Guidelines by SIdemaST adapted to and updating EADO/EDF/EORTC guidelines. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018 Dec;153(6):747-762.
3. Leiter U, Heppt MV, Steeb T, et al. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) - short version, part 2: epidemiology, surgical and systemic treatment of cSCC, follow-up, prevention and occupational disease. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020 Apr;18(4):400-413.
4. Breuninger H, Eigentler T, Häfner HM, et al. Local surgical treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: deficits and controversies in the literature. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019 Oct;17(10):999-1004.
5. Heppt MV, Steeb T, Berking C, et al. Comparison of guidelines for the management of patients with high-risk and advanced cutaneous squamous cell carcinoma - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Dec;33 Suppl 8:25-32.
6. Work Group; Invited Reviewers, Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar;78(3):560-578.
7. National Comprehensive Cancer Center. NCCN clinical practice guidelines in oncology; squamous cell carcinoma (V1.2020) Available at: www.nccn.org.
8. Sapijaszko M, Zloty D, Bourcier M, et al. Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 5: Management of Squamous Cell Carcinoma. *J Cutan Med Surg*. May-Jun 2015;19(3):249-59.
9. Keohane SG, Botting J, Budny PG, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020. *Br J Dermatol*. 2020 Nov 4. doi: 10.1111/bjd.19621. Online ahead of print.

10. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, et al. 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(4):327–334.
11. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013;347:f6153.
12. 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(6):976–990.
13. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(2 Pt 1):241–248.
14. Schell AE, Russell MA, Park SS. Suggested excisional margins for cutaneous malignant lesions based on Mohs micrographic surgery. *JAMA Facial Plast Surg Sep-Oct* 2013;15(5):337-43.
15. Thomas DJ, King AR, Peat BG. Excision margins for nonmelanotic skin cancer. *Plast Reconstr Surg*. 2003 Jul;112(1):57-63.
16. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2):253–260.
17. Pugliano-Mauro M, Goldman G. Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2010 Oct;36(10):1544-53.
18. Marrazzo G, Zitelli JA, Brodland D. Clinical outcomes in high-risk squamous cell carcinoma patients treated with Mohs micrographic surgery alone. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Mar;80(3):633-638.
19. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* 8th ed. New York, NY: Springer International Publishing; 2016.
20. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: a randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer* 2014;50(17):3011–3020.

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

21. Rodriguez-Vigil T, Vazquez-Lopez F, Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):91–95.
22. Kuflik EG, Gage AA. The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(6,pt1):1002–1004.
23. Ahmed I, Berth-Jones J, Charles-Holmes S, et al. Comparison of cryotherapy with curettage in the treatment of Bowen's disease: a prospective study. *Br J Dermatol.* 2000 Oct;143(4):759-66.
24. Reigneau M, Robert C, Routier E, et al. Efficacy of neoadjuvant cetuximab alone or with platinum salt for the treatment of unresectable advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol.* 2015 Aug;173(2):527-34.
25. Salido-Vallejo R, Cuevas-Asencio I, Garnacho-Sucedo G, et al. Neoadjuvant intralesional methotrexate in cutaneous squamous cell carcinoma: a comparative cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Jul;30(7):1120-4.

CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES

26. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. *Dermatol Surg.* 2012 Oct;38(10):1582-603.
27. Peris K et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer.* 2019 Sep;118:10-34

CAPÍTULO 8. TRATAMIENTO QUIRURGICO AVANZADO: VACIAMIENTO CERVICAL

Laura Rodriguen-Alcala. Cristina Vásquez López. Juan Martín-Lagos Martínez.

La presencia, el sitio y el tamaño de la enfermedad metastásica del cuello son factores pronósticos importantes en el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.

Presentamos el manejo de las metástasis en el cuello como presentación inicial y en la enfermedad del cuello residual o recurrente. Las principales controversias clínicas con respecto al manejo del carcinoma de células escamosas metastásico oculto y manifiesto en los ganglios del cuello.

Para fines de evaluación y documentación, el cuello se describe en seis niveles anatómicos (Figura 1).

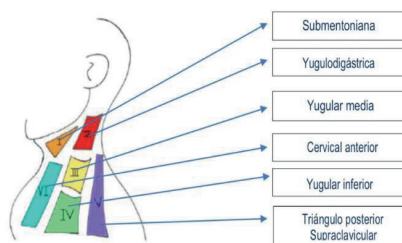


Figura 1. Niveles anatómicos del cuello

8.1.BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA

La biopsia selectiva de ganglio linfático centinela (BSGC) se desarrolló como un medio para identificar el primer ganglio linfático que drena a piel. En la actualidad, la BSGC forma parte de la estadificación del melanoma maligno (MM) a nivel internacional. La BSGC forma parte del abordaje no solo para el melanoma, sino también para otros cánceres de piel con riesgo metastásico como el carcinoma de células escamosas (CCE), carcinoma de células de Merkel (CCM) y el melanocitoma epiteloide pigmentado. (MEP).

A pesar de ello, la literatura no ha mostrado evidencia sólida en la realización de BSGC en pacientes con carcinoma de células escamosas (CCE) y la mejora en la tasa de supervivencia.

GUÍA CLÍNICA DE ACTUACIÓN EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

Debido a la baja incidencia de cáncer de piel no melanoma con posible diseminación metastásica y la falta de grandes ensayos clínicos, el uso de BSGC en estos casos no está bien establecido. Sin embargo, la BSGC representa la mejor manera de evaluar el estadio N en pacientes clínicamente y radiológicamente negativos. Por lo tanto, hasta que mejores datos demuestren lo contrario, la BSGC debe recomendarse en los tumores de piel no melanoma con alto riesgo metastásico.

La biopsia de ganglio centinela es una técnica de estadificación segura y factible para Carcinoma de células escamosas de alto riesgo. Los tumores gruesos (5-6 mm según estudios), especialmente aquellos con invasión perineural, tienen una probabilidad significativamente mayor de desarrollar metástasis ganglionares (ganglios centinelas positivos >19,7%, hasta 28,1% si invasión perineural). Las metástasis ganglionares se asociaron significativamente con una reducción de la supervivencia específica de la enfermedad.

La elección de su realización se ha de hacer teniendo en cuenta consideraciones individuales: edad, calidad de vida, localización anatómica (polo cefálico, cuello), morbilidad, mortalidad, etc.

La técnica de administración del radiofármaco consiste en:

- Día previo a la intervención.
- 3 mCi de nanocoloide repartida en 4 jeringas de 0,1 cc/jeringa
- Inyección peritumoral-pericicatrizal, 4 puntos cardinales

8.2.VACIAMIENTO CERVICAL

La incidencia de pacientes con CCE cutáneo que desarrollan metástasis en los ganglios linfáticos de cabeza y cuello es baja, casi del 2 al 3%. Este es el caso de pacientes inmunocompetentes no tratados previamente con lesiones pequeñas (<2 cm) y superficiales (<4 mm), que se consideran de bajo riesgo. En los pacientes de alto riesgo, la probabilidad de desarrollar metástasis linfáticas es superior al 5%, en función de factores desfavorables relacionados con la lesión y el paciente. El tamaño del CCE al momento del diagnóstico es importante porque está relacionado con el pronóstico. El aumento del tamaño del tumor se asocia con un mayor riesgo de recurrencia y metástasis en los ganglios linfáticos regionales. (Figura 2)

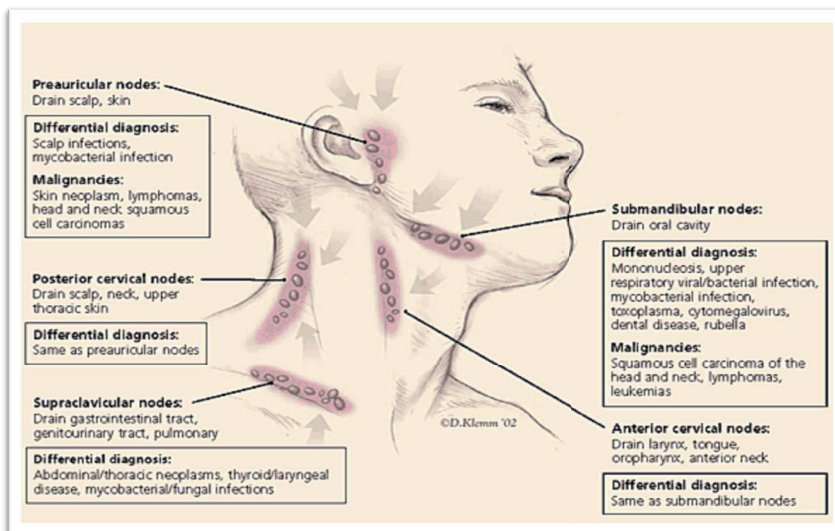


Figura 2. Ganglios linfáticos de cabeza y cuello y principales zonas de drenaje. Bazemore et al. 2002.

Históricamente, el pilar del tratamiento quirúrgico del cuello metastásico (N+) ha sido la disección del cuello en sus diversas formas. La terminología estandarizada de disección de cuello por la Academia Estadounidense de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello en 1991 ha sido actualizada por el Comité para la Clasificación de Disección de Cuello de la Sociedad Americana de Cabeza y Cuello en 2005 (Tabla I). Existe una tendencia creciente a dividir las disecciones del cuello en dos tipos amplios con subdivisiones: radical (eliminación de los niveles I – V) y selectiva (menos de cinco niveles). (Tabla 1, Figura 3)

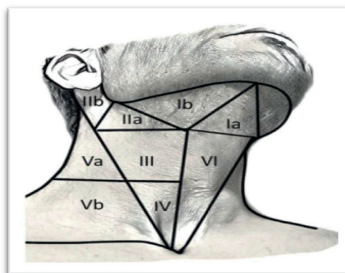


Figura 3. Áreas cervicales. Kennel et al 2019.

Tabla 1. Clasificación de las técnicas de la disección cervical

CLASIFICACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE DISECCIÓN CERVICAL	
Disección radical de cuello	Resecar niveles I-V, nervio espinal, v. yugular interna y ms. ECM.
Disección radical modificada	Resecar niveles I-V, preservar uno o más del n. espinal, v. yugular interna o ms ECM
Disección selectiva de cuello	Preservación de uno o más o más niveles ganglionares.
Disección radical extendida	Resección de una o más áreas ganglionares adicionales a la radical (ej: nivel VII, g. retrofaringeos, n. hipogloso).

La necesidad de una cirugía menos extensa en la era de la quimiorradiación, con procedimientos de disección del cuello que no pueden clasificarse en los sistemas existentes, justifica la realización de protocolos de actuación.

Se recomienda que los niveles o subniveles eliminados durante la disección selectiva del cuello (DSC) se indiquen con precisión en las notas de operación. Para minimizar la confusión en el etiquetado de los niveles durante el proceso, la muestra de disección del cuello debe dividirse de acuerdo con los niveles en la sala de operaciones. Una alternativa es orientar la muestra de disección del cuello sobre una base adecuada y etiquetar los niveles con un rotulador, con o sin fotografía, y enviarla al laboratorio.

Hay buena evidencia de una reducción de la morbilidad a largo plazo con la disección selectiva en comparación con la disección radical modificada y la disección radical del cuello.

El tratamiento quirúrgico debe realizarse por equipos multidisciplinares acreditados, por miembros que participan regularmente en el seguimiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

8.3.MANEJO GANGLIONAR DEL CUELLO CLÍNICAMENTE NEGATIVO (N0)

Primario conocido

Los exámenes clínicos y radiológicos no pueden detectar la enfermedad microscópica en los ganglios linfáticos. Varias grandes series retrospectivas han informado la incidencia de metástasis encontradas en el examen histológico.

Después de un vaciamiento en pacientes con cuellos clínicamente negativos (N0). Estas cifras son útiles para identificar el riesgo de metástasis ocultas en cuellos N0 y se utilizan para guiar a los médicos a la hora de decidir si el tratamiento profiláctico del cuello es apropiado.

El vaciamiento clásico no tiene ningún papel en el tratamiento electivo del cuello N0. La elección se encuentra entre un radical modificado y un radical. Los estudios prospectivos sugieren que la disección radical es tan efectiva como la disección radical modificada para la mayoría de los sitios primarios con una morbilidad mínima.

8.4. MANEJO GANGLIONAR DEL CUELLO CLÍNICAMENTE POSITIVO (N+)

N1

Los datos prospectivos de grandes bases de datos de cáncer sugieren que la terapia de modalidad única es suficiente para tratar los ganglios ipsilaterales individuales de menos de 3 cm de tamaño. Si la cirugía es la modalidad elegida, la disección selectiva puede ser apropiada.

Como aproximadamente el 50% de los cuellos clínicamente N1 se eclipsan después de la evaluación patológica, muchos pacientes posteriormente requieren radiación postoperatoria. Los estudios prospectivos han demostrado que, en ausencia de enfermedad voluminosa (N1, N2b), una disección selectiva apropiada en combinación con la RT postoperatoria produce tasas de control del cuello equivalentes a las alcanzadas por la disección integral del cuello. Las tasas de respuesta completa son mucho más altas en pacientes con ganglios de menos de 3 cm de tamaño y las tasas de control regional después de la RT sola son mejores en pacientes con ganglios de menos de 2 cm de tamaño.

Enfermedad N2- N3

Si la modalidad primaria es la cirugía para esta etapa de la enfermedad, la disección radical modificada y la disección radical dan como resultado tasas equivalentes de control de la enfermedad en el cuello cuando se realiza en pacientes seleccionados adecuadamente. Los estudios retrospectivos y prospectivos sugieren que agregar irradiación después de la operación

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

aumenta el control regional, especialmente en presencia de características adversas tales como diseminación ganglionar extracapsular, márgenes positivos, pT3 o pT4 primaria, enfermedad ganglionar pN2 o pN3, enfermedad ganglionar en los niveles IV o V, invasión perineural e invasión vascular. Los ensayos controlados aleatorios han demostrado un mejor control con quimiorradioterapia en el entorno postoperatorio, especialmente en presencia de diseminación extracapsular y / o márgenes quirúrgicos microscópicamente involucrados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br J Dermatol* 2010; 163: 238–256.
2. Matthey-Gie ML, Boubaker A, Letovanec I, Demartines N, Matter M. Sentinel lymph node biopsy in nonmelanoma skin cancer patients. *J Skin Cancer* 2013; 2013: 267474.
3. Yatsushiro H, Kawai N, Yamakita T et al. Sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinomas at Fujita Health University Hospital. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi (Japanese)* 2006; 116: 325–329.
4. Carcinoma de células escamosaschi R, Buralli L, de Gaudio C. Lymphatic mapping and sentinel lymphonodectomy in recurrent cutaneous squamous cell carcinomas. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 478–479.
5. 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.
6. Miller MC, Goldenberg D; Education Committee of the American Head and Neck Society (AHNS). AHNS Series: Do you know your guidelines? Principles of surgery for head and neck cancer: A review of the National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Head Neck.* 2017 Apr;39(4):791-796. doi: 10.1002/hed.24654. Epub 2016 Dec 16. PMID: 27987243.
7. Pyonnonen Melissa et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in adults. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2017, Vol.157(2S) S1–S3.

CAPÍTULO 9. RADIOTERAPIA EXTERNA EN EL CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMA

Vanessa G. Jerviz Guía. Paula Blasco Valls. Rebeca Hernández Rodríguez

La radiación ionizante ha jugado un importante papel en el tratamiento de diferentes enfermedades cutáneas desde su descubrimiento en 1895. En las primeras décadas se empleó para procesos malignos o benignos como acné, eczemas o tiña de cuero cabelludo a falta de procedimientos más efectivos. Con el tiempo, las entidades benignas se beneficiaron de la aparición de antibióticos, corticoides o antifúngicos. Si seguimos el curso de la historia, el nombre de muchos dermatólogos como Sabouraud, Mac Kee, Cipollaro, Strandqvist o Miescher se encuentra unido al desarrollo de estas técnicas. Sin embargo y, sin duda, la radioterapia tiene en su contra su práctica por parte de personal que ignoraba la naturaleza y peligros de una radiación que, por ello se llamó X tras descubrirse, así como el empleo de dosis no cuantificadas, masivas y únicas a principios del siglo XX que, si bien curaban la lesión, producían un importante cortejo de efectos secundarios como la radiodermatitis, úlceras e, incluso, neoplasias. También ha resultado negativo el empleo inicial de aparatos de radiación con desconocida capacidad de penetración que no se subsanó hasta la utilización de las ventanas de Berilio en los equipos, que adaptaban mejor la radiación a la terapéutica dermatológica, evitando así los daños imperceptibles en las células que, a la larga, contribuían a la aparición de los efectos tardíos como la radiodermatitis crónica, segundas neoplasias o, todo el conjunto de efectos estocásticos, estos, imprevisibles. Con todo ello, en nuestros días, el empleo de la radioterapia se centra, fundamentalmente en el tratamiento de tumores malignos. Sus indicaciones en el cáncer cutáneo no melanoma son revisadas ampliamente en este capítulo.

Radioterapia radical o definitiva.

Indicaciones absolutas:

- CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES o CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS en pacientes que no sean candidatos o rechacen la cirugía.

Indicaciones relativas (a valorar por comité Multidisciplinar).

- CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES o CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS en zonas anatómicas donde la cirugía pueda comprometer la función o la cosmesis.
 - Preferida para lesiones que podrían requerir reconstrucciones quirúrgicas, donde la radiación puede dar mejores resultados cosméticos, ejemplo, nariz, párpado superior e inferior (preferiblemente evitando el tercio medio del párpado

superior), los labios y las lesiones que involucran las comisuras de la boca, el surco nasolabial, lesiones que surjan en región pre o post auricular.

- Grandes lesiones superficiales.
- Pacientes mayores de 75 años.

Radioterapia adyuvante.

Indicaciones absolutas:

- En el CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES o CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS, invasión perineural evidente, clínica o radiológicamente.
- Tumores localmente avanzados o que involucran hueso y/o infiltran musculo.
- Valorar en márgenes próximos o positivos, que no pueden ser corregidos por una cirugía de ampliación, por comorbilidad secundaria o resultados cosméticos adversos.

Indicaciones relativas (a valorar por comité Multidisciplinar).

- En los CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS, T3 o T4 con clasificación TNM (AJCC 8ª edición).
- En los CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES, es relativa la indicación en caso de márgenes próximos o positivos menor a 5 mm, que no pueden ser corregidos por una cirugía de ampliación, por comorbilidad secundaria o resultados cosméticos adversos.
- En los CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS y CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES de alto riesgo, es recomendada en el sitio de la recurrencia, previa resección quirúrgica con márgenes negativos mayores a 5 mm.
- Tumores infiltrativos o con dermoplastia, en el sitio de la inmunosupresión crónica.
- En los CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES, es relativa la RT adyuvante en caso de, tumores localmente avanzados o que involucran hueso y/o infiltran musculo.
- Con factores de alto riesgo de recaída, metástasis.

No existe un consenso sobre el número de factores de riesgo a considerar para decidir la adyuvancia, dependerá principalmente de la localización, el tipo histológico, el tamaño y la profundidad.

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

Tabla número 1. Estratificación para determinar opciones terapéuticas y seguimiento para carcinoma escamocelulares basados en factores de riesgo de recurrencia local, metástasis o muerte por dicha enfermedad.

Grupo de riesgo ¹	Bajo riesgo	Alto riesgo	Muy alto riesgo
Localización/tamaño ²	Trono, extremidades, menor a 2 cm.	Tronco, extremidades entre 2-4 cm. Cabeza, cuello, manos, pies, pre-tibia y ano genital (cualquier tamaño) ⁵ .	Mayor a 4 cm, Cualquier localización.
Bordes	Bien definidos	Pobremente definidos.	
Primario vs recurrente	Primario	Recurrente	
Inmunosupresión	-	+	
Sitio de RT previa o proceso inflamatorio crónico	-	+	
Tumor de crecimiento rápido	-	+	
Síntomas neurológicos.	-	+	
Grado de diferenciación	Bien diferenciado o moderadamente diferenciado		Pobremente diferenciado
Características histológicas:			

GUÍA CLÍNICA DE ACTUACIÓN EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

acantolítico (adenoide) adenoescamoso (muestran producción de mucina) o subtipos metaplásicos (carcinosarcomatosos).			
Profundidad ^{3,4} : Espesor o nivel de invasión.	Menos o igual de 6 mm y no invasión más allá de la grasa subcutánea.		Menos o igual de 6 mm y no invasión más allá de la grasa subcutánea.
Afectación perineural.	-	+	Células tumorales dentro de la vaina del nervio que se encuentra en profundidad, igual o a más de 0.1 mm.
Afectación linfática o vascular.	-	-	+

¹ La estratificación del riesgo deberá ser basada en los factores de más alto riesgo de recaída. Los grupos de alto riesgo tienen una alta tasa de recurrencia local. Los grupos de muy alto riesgo tienen una alta tasa de recurrencia local y metástasis.

² Tamaño del tumor clínico, preoperatorio.

³ Si la evaluación clínica de la biopsia incisional sugiere que la microestadificación es inadecuada, considerar márgenes estrechos en la biopsia excisional.

⁴ Invasión profunda, es definida como la invasión más allá de la grasa subcutánea OR mayor 6 mm (como medida de la capa granular de la epidermis normal adyacente a la base del tumor, consistente con AJCC 8ª edición).

⁵ La localización en la cabeza, cuello, manos, pies, pre-tibia o área anogenital constituyen alto riesgo basados en su localización, independientemente de su tamaño. El margen de escisión estrecho debido a restricciones anatómicas o funcionales son asociadas con incremento de las tasas de recurrencia con un procesamiento histológico estándar. Evaluación del margen completo como son con MMS/CCPDMA son recomendados para una eliminación óptima de los tumores y una conservación máxima de los tejidos. Para tumores menores de 6 mm de tamaño, sin otros factores de alto o muy alto riesgo, se pueden considerar otras modalidades de

tratamiento, si se puede obtener un margen clínicamente libre de tumor de al menos 4 mm sin distorsión anatómica o funcional significativa.

Radioterapia en niveles ganglionares regionales o enfermedad ganglionar regional.

En los casos de enfermedad ganglionar regional clínica, el tratamiento tanto en CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES y CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS es la linfadenectomía seguida de RT adyuvante, excepto en ganglios cervicales únicos y de diámetro < 3 cm infiltrados por carcinoma, sin extensión extracapsular. La RT exclusiva solo está recomendada en casos de inoperabilidad médica o irresecabilidad quirúrgica.

En casos de CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS con alto riesgo de metástasis ganglionar regional se recomienda de forma relativa realizar estudio de imagen y biopsia del ganglio linfático centinela, para guiar la zona de radioterapia.

Comentario de implementación. Seguimiento estrecho del ganglio linfático de referencia si la biopsia es poco probable que sea precisa por resección del primario extenso, reconstrucción o localización en el área de cabeza y cuello.

En casos de CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS con alto riesgo de metástasis ganglionar regional, espesor de > 6 mm, se recomienda relativamente la RT sobre el nivel cervical de referencia cuando el sitio del primario se superpone con la zona cervical.

Contraindicaciones.

- La radioterapia radical o definitiva está contraindicada en CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES o CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS en pacientes con predisposición a enfermedades genéticas que aumentan la radiosensibilidad. (ataxia telangiectásica, xeroderma pigmentosa, síndrome de carcinoma de células basales nevoides (Síndrome de Gorlin) o Síndrome de Li- Fraumeni.
- La radioterapia en enfermedades del tejido conectivo con escaso control es poco recomendada.
- Sitios de quemadura previa.
- Sitios de RT previa.
- Piel de papel, por uso de corticoides.
- Áreas de insuficiencia vascular.
- Dos tercios del párpado superior.
- La piel de la espalda que recubre la columna vertebral.

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

- Cuidado con la RT con los pacientes recientemente trasplantados.
- No se recomienda la RT ganglionar electiva en pacientes con CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES y CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS de piel sin afectación evidente

Técnica y simulación de tratamiento

- Disposición corporal que permita mejor irradiación de la lesión.
- Campo directo con molde común o individualizado.
- Protección de zonas cercanas (especialmente cartílagos y mucosas).

Energía

Fotones o electrones, HDR.

Volúmenes de tratamiento

Todos los pacientes deben ser vistos bajo campo de luz con un cristal de aumento.

- CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS: PTV = GTV +1 cm lateral hasta 5 mm de espesor, si más volumen, el margen será según criterio médico. Considerar electrones en áreas cercanas a cartílagos o sobre superficies óseas.
- CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES: PTV = GTV + 0.5 mm de margen lateral + 0.5 mm de margen de profundidad (0.7 – 1 cm en caso de pobremente diferenciados, infiltrativos, morfeicos). Si la piel es no móvil 0.25 cm de margen de profundidad es adecuado.

En caso de electrones la adicción de 0.5 – 1 cm al margen lateral para garantizar la cobertura de la penumbra de los electrones.

Se debe realizar un control por imagen fotográfica, indicando el sitio de tratamiento, añadiendo todos los datos relacionados con la identificación de la lesión.

Dosis de tratamiento

- Radioterapia definitiva en el sitio:
 - RT convencional: 180 a 200 cGy/fr: BED₁₀ 70 a 93.5.
 - Hipofraccionamiento: 210 - 500 cGy/fr: BED₁₀ 56 a 88.

Comentario de implementación: las dosis convencionales están calculadas en dosis diarias 5 días por semana y las hipofraccionadas diariamente o 2 a 4 días por semana.

- Radioterapia adyuvante en el sitio:
 - RT convencional: 180 a 200 cGy/fr: BED₁₀ 59.5 a 79.2.
 - Hipofraccionamiento: 210 - 500 cGy/fr: BED₁₀ 56 a 70.2.

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

Comentario de implementación: las dosis convencionales están calculadas en dosis diarias 5 días por semana y las hipofraccionadas diariamente o 2 a 4 días por semana.

En los casos de CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS, que van a someterse a RT electiva en ausencia de linfadenectomía, una dosis de 50 a 54 Gy se recomienda a fraccionamiento convencional.

En los casos de CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES y CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS que van a someterse a RT adyuvante después de linfadenectomía, una dosis de 60 a 66 Gy se recomienda a fraccionamiento convencional.

Tabla número 2. Dosis, equivalencias biológicas y tipos de fraccionamiento en radioterapia adyuvante y radical.

Total, dosis cGy	de en	N.º de fracciones	Dosis por fracción	Fracciones por semana	Dosis biológica equivalente BED ₁₀	Definitiva	Postoperatoria	Modalidad
Fraccionamiento convencional.								
5040	28	180	5	59.5	-	X		ELS
5940	33	180	5	70.1	X	-		HDR
6000	30	200	5	72	-	X		ELS, electrons, MV
6480	36	180	5	76.5	X	-		HDR
6600	33	200	5	79.2	X	X		ELS, MV
7000	35	200	5	84	X	-		ELS, MV
7400	37	200	5	88.8	X	-		ELS
7920	44	180	5	93.5	X	-		HDR

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

Hipofraccionamiento							
4000	8	500	2	60	X	-	HDR
4050	9	450	Dos para 9 fx a la semana	58.7	X	X	HDR
4400	10	440	4	63.4	X	X	Electrones
4400	14	300 400	Dos para 10 fx a la semana	58.0	X	-	HDR
4500	9	500	Dos para 9 fx a la semana	67.5	X	X	HDR
4500	10	450	4	65.3	X	X	ELS
4500	15	300	5	58.5	X	X	ELS, electrones, MV
4800	16	300	5	62.4	X	-	HDR
5000	20	250	5	62.5	X	X	ELS, electrones, MV
5100	17	300	5	66.3	X	-	ELS
5400	18	300	4-5	70.2	X	X	Electrones, ELS
5500	20	275	5	70.1	X	X	ELS, MV
6120	18	340	5	82	X	X	HDR, ELS, MV

Abreviaturas.

BED₁₀. Dosis biológica equivalente asumiendo un alfa/beta:10.

BID. Dos veces al día.

ELS. Fuentes de radiación de baja energía, electrónicamente generadas.

Fx. Fracción.

HDR. Alta tasa de dosis.

MV. Fotones de megavoltaje.

Tabla número 3. Carcinoma de células basales. Ortovoltaje o dosis de electrones:

18 Gy/1 Fx.	
24 Gy/2 Fx	Ambas fracciones administradas con 5 semanas de separación, donde la cosmesis es menos importante y el campo es menor a 5 cm.
35 Gy/5 fx/1-2 semanas.	Lesiones pequeñas por debajo de 2 cm de diámetro idealmente no sobre cartílagos.
40.5 Gy/9 fr/2 semanas.	Campos con tamaño entre 5 a 6 cm, estas podrían ser dadas a días alternos, sobre 3 semanas si el paciente tiene un acceso limitado al hospital o es mayor.
50 Gy/15 fr/3 semanas.	Campos entre 4 a 6 cm de diámetro y no en áreas de pobre tolerancia a la radiación
55 Gy/20 fr/4 semanas.	Campos de menos de 6 cm en áreas de pobre tolerancia a la radioterapia.
60 Gy/30 fr/6 semanas.	Campo mayor a 6 cm en áreas de pobre tolerancia a la radioterapia.

Por tamaño de campo menor a 5 cm puede usarse regímenes de dosis por fracción con dosis equivalente radiobiológica de 49 Gy-50 Gy a 2 Gy por fracción en concordancia con protocolos habituales.

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

Tabla número 4. Carcinoma de células escamosas.

18 Gy/1 fx.	Tumores pequeños donde la cosmesis es relativamente menos importante.
24 Gy/2 fr.	Ambas fracciones administradas con 5 semanas de separación, donde la cosmesis es menos importante y el campo es menor a 5 cm.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Hernanz de Lucas, R; Montero Luis, A; Carcinoma epidermoide y carcinoma de células basales. Manual práctico de Oncología Radioterápica. Páginas 208-212. Editorial Abbie. 2013.*
2. *Pedro Lobos, B; Andrea Lobos S; Cancer de piel no melanoma. Revista Médica clínica Las Condes. Volumen 22, numero 6, 737-748. Noviembre 2011.*
3. *Sumaira Z Aaisa, Treatment and prognosis of low-risk cutaneous squamous cell carcinoma. www.uptodate.com.*
4. *Squamous cell skin cancer. NCCN clinical practice Guidelinesin Oncology. Versión 1.2021. February 5, 2021. <https://www.nccn.org/>*
5. *Likhacheva, A; Definitive and Postoperative Radiation Therapy for basal and squamous cell cancer of the skin: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Practice Guidelines. Practical Radiation Oncology. 2020. 10. 8-20.*
6. *Girija, Anand Skin Cancer Radiotherapy Guidelines. London Cancer. August 2014*

CAPÍTULO 10. BRAQUITERAPIA

Rebeca Hernández Rodríguez. Paula Blasco Valls. Vanessa G. Jerviz Guía.

La braquiterapia (BT) es una de las modalidades de radioterapia que pueden emplearse en el tratamiento del cáncer de piel no melanoma. Actualmente es la braquiterapia de alta tasa (con empleo de fuentes de Iridio-192) la que presenta un uso cada vez más extenso.

En la actualidad la cirugía está establecida como la primera opción de tratamiento en el cáncer de piel no melanoma, basándose en los resultados de un único ensayo clínico publicado en 1997 [1], que comparaba la cirugía con la radioterapia como opciones de tratamiento para el cáncer de piel no melanoma, y que sugería que la cirugía era superior en términos de control local y resultados cosméticos. La radioterapia fue entonces relegada a casos en los que la cirugía no es posible, debido a la edad avanzada y/o comorbilidades del paciente, o porque la lesión se localiza en zonas donde la cirugía comprometería demasiado la funcionalidad o los resultados estéticos.

La última guía de braquiterapia de piel publicada por la GUEC-ESTRO ACROP en 2018 [2] señala el sesgo de selección que se introduce en el análisis de los datos cuando se compara la radioterapia con otros métodos de tratamiento.

Tanto las técnicas radioterápicas como las quirúrgicas han avanzado mucho desde los años 80, década en la que se recogieron los datos del ensayo clínico [1], por lo que parece lógico revisar los resultados en cuanto a recurrencia local y cosmética de forma que se puedan comparar las diferentes opciones de tratamiento con las técnicas actuales. Sin embargo, la literatura relativa a las diferentes técnicas radioterápicas y en particular a la braquiterapia es muy escasa, no habiéndose publicado ningún nuevo ensayo clínico que las compare con las técnicas quirúrgicas.

Solo se ha encontrado un metanálisis publicado en 2019 [3], que compara la escisión quirúrgica, la cirugía MMS (Mohs Micrographic Surgery), la braquiterapia de alta tasa y la radioterapia externa. Las conclusiones de este estudio, sugieren que para el cáncer de piel no melanoma T1-T2, la braquiterapia y la cirugía MMS (Mohs Micrographic Surgery) son superiores a la escisión quirúrgica y a la radioterapia externa en resultados cosméticos, siendo las cuatro similares en recurrencia local. Aunque el estudio presenta limitaciones y sesgos, debido sobre todo a la heterogeneidad entre los datos analizados en las ramas quirúrgicas y de radioterapia externa y a la escasez de estudios de braquiterapia, sus resultados nos deben hacer cuestionar el protocolo actual, en el que la escisión quirúrgica es el tratamiento primario para el cáncer de piel no melanoma, siendo necesarios más estudios prospectivos que comparen directamente las técnicas quirúrgicas y las radioterápicas.

Además de este metanálisis existe una revisión publicada en 2011 [4] donde la braquiterapia se presenta como un método apropiado y efectivo para tratar el cáncer de piel no melanoma en ciertas circunstancias, donde presenta ventajas respecto a las demás técnicas utilizadas.

RTE VS BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA (HDR)

Tal y como señalan las diferentes guías clínicas publicadas del tratamiento de piel no melanoma con braquiterapia, ([2], [5] y [6]), intuitivamente la braquiterapia HDR es mejor opción que la radioterapia externa cuando se indica el tratamiento con radiación de este tipo de cáncer, siendo actualmente los haces de electrones disponibles en los aceleradores lineales de electrones la alternativa más frecuente de radioterapia externa.

La terapia con haces de electrones requiere a menudo plantillas y recortes de plomo para realizar una colimación adecuada, deben realizarse medidas fiables de los factores de campo y los porcentajes de dosis en profundidad, y si la colimación se realiza a cierta distancia de la piel, debe considerarse la penumbra y se debe prestar especial atención al tratamiento con campos pequeños, pues en estas circunstancias los factores de campo y el porcentaje de dosis en profundidad cambian drásticamente con la forma y el tamaño de los bloques de plomo. Por otra parte, el haz debe entrar lo más perpendicular posible a la superficie de la piel, lo que según la localización y forma de la lesión es difícil de conseguir, resultando en inexactitudes respecto a la dosimetría calculada.

Aunque la braquiterapia presenta mayor heterogeneidad en la dosimetría, las ventajas son múltiples respecto a la terapia con electrones, debido a su alto gradiente de dosis, que permite una concentración de alta dosis en el CTV, manteniendo una escasa dosis en el tejido sano. Además, el tratamiento es más corto, más sencillo en su aplicación, las inexactitudes entre la dosimetría calculada y la impartida son menos probables y debido a la protección del tejido sano, permite llevar a cabo un esquema hipofraccionado.

Existen pocas publicaciones que comparen ambas técnicas, y la mayoría están realizadas con braquiterapia 2D. [7] y [8] presentan series de casos que destacan la precisión y exactitud de la dosimetría que se consigue en los tratamientos de cáncer de piel realizados con braquiterapia HDR usando moldes como aplicador, además de la escasa irradiación a los tejidos sanos. Un estudio más específico [9], compara la cobertura y la conformación de la dosis al CTV, así como la dosis en tejido sano entre estas dos técnicas, siendo los resultados para la braquiterapia marcadamente más favorables en todos los parámetros analizados. Además un metanálisis publicado en 2018 [10] sugiere mejores resultados cosméticos con la braquiterapia.

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

La variedad de esquemas disponibles en BT ofrecen opciones de tratamiento con una duración total más corta, facilitando un mejor cumplimiento en los pacientes, particularmente en el grupo de ancianos, que constituyen la gran mayoría de los pacientes tratados con BT de piel.

La elección de tratamiento se suele basar en los recursos del Servicio de Oncología Radioterápica de cada centro y la experiencia de sus profesionales.

Las ventajas del tratamiento con braquiterapia de alta tasa frente la radioterapia externa es:

- Esquemas hipofraccionados.
- Breve duración de tratamiento por fracción.
- Rápida caída de dosis al alejarnos de la fuente radioactiva (aumento del control tumoral y protección de tejidos adyacentes).

INDICACIONES CLÍNICAS

Como ya se ha señalado, las técnicas quirúrgicas y ablativas son, con la evidencia actual, la primera opción de tratamiento en los carcinomas basocelulares o espinocelulares, especialmente cuando están localizados en áreas de la piel donde la escisión no presenta complicaciones.

Las indicaciones clínicas de la braquiterapia son esencialmente las mismas que para otras técnicas con radiación, y vienen descritas con detalle en las guías clínicas antes mencionadas [2], [5] y [6].

Indicaciones

Carcinoma de células escamosas:

- Tratamiento exclusivo como alternativa a la cirugía en pacientes en los que esté contraindicada o por preferencia del paciente.
- Tratamiento adyuvante en casos de bordes cercanos o afectos e invasión perineural.
- Tratamiento paliativo en tumores avanzados.

Carcinomas de células basales:

- Indicación más controvertida: hasta un tercio de los que se extirpan con bordes afectados pueden no recaer nunca.
- Tratamiento si borde positivo es en un área fibrótica o en el borde profundo, donde detectar una recidiva de forma precoz es más difícil.
- Sobreimpresión tras radioterapia externa en tumores T2-3 o ganglios positivos.
- Tratamiento paliativo en tumores avanzados

Contraindicaciones

- Melanoma maligno (tumor no radiosensible)
- Infiltración cartilaginosa, ósea o del periostio.
- Tumores poco accesibles a los aplicadores.
- Parte superior de la ceja.
- Tumores de oído externo.
- Infiltración perineal.
- Enfermedades de la reparación del DNA.

Es importante reportar en la historia clínica la invasión de Clark, puesto que esto definirá el punto de prescripción del tratamiento con radioterapia, así como el aplicador más adecuado si este se lleva a cabo con braquiterapia. Para que la profundidad del tumor se evalúe de forma correcta, se recomienda utilizar alguna técnica de imagen. El TC y la RMN, proporcionan imágenes transversales del grosor completo de la piel y de las estructuras adyacentes, pero no una imagen en detalle de la estructura de la piel, obteniéndose con los ultrasonidos de alta frecuencia mayor resolución. Se debe tener en cuenta que diversos estudios han cuestionado los resultados obtenidos con ultrasonidos de 18 MHz, mientras que las imágenes obtenidas con 35 MHz proporcionan mejor calidad y mayor exactitud en la determinación de la profundidad. Sin embargo, también se cuestiona la idoneidad de esta última técnica, siendo las herramientas más prometedoras para la imagen de los tumores cutáneos la tomografía de coherencia óptica y la de microscopio cofocal, usándose ambas simultáneamente, pues la una es complementaria de la otra. Estas últimas técnicas no están todavía disponibles para uso clínico

TÉCNICAS Y APLICADORES

Según la invasión de Clark reportada se utilizan dos técnicas distintas de braquiterapia:

- a) La **plesioterapia o braquiterapia superficial**: cuando la profundidad del tumor es menor o igual a 5 mm. El aplicador por donde administra la dosis la fuente de radiación se coloca encima del volumen blanco cutáneo, de forma que quede lo más pegado posible a la piel, evitando que quede aire entre éste y la piel. Existen diversos tipos de aplicadores según el diámetro del volumen blanco (Leipzig y valencia para diámetros menores o iguales a 3 cm y aplicadores planos para diámetros mayores de 3 cm) y según la irregularidad de la superficie de la volumen blanco (moldes personalizados).
- b) La **braquiterapia intersticial**: cuando la profundidad del tumor es mayor de 5 mm. Los catéteres por donde administra la dosis la fuente de radiación se colocan en contacto con el

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

volumen blanco. El número y longitud de los catéteres, que usualmente son tubos plásticos, depende de los hallazgos clínicos. Estos implantes se realizan con anestesia local o regional y sedación si es necesario, por lo que deben considerarse los cambios en el volumen de tratamiento debido a la anestesia. Al ser una técnica invasiva se debe considerar la posibilidad de tratamiento con radioterapia externa mediante fotones de baja energía con bolus.

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

En la guía clínica presentada por las sociedades científicas españolas [5], se presenta una tabla que resume los esquemas de fraccionamiento más usados, según la técnica de BT.

Tipo de braquiterapia	Numero de fracciones	Dosis por fracción	Frecuencia
Plesioterapia			
Aplicadores Leipzig/Valencia	6 Fx	7 Gy	Dos veces por semana
	7 Fx	6 Gy	Dos veces por semana
Moldes personalizados/ aplicadores planos	Braquiterapia radical exclusiva		
	33-40 Fx	2 Gy	Diariamente
	15-20 Fx	2.5 Gy	Diariamente
	12 Fx	3.5 Gy	Diariamente
	10 Fx	4 Gy	Diariamente
	10-12 Fx	4 Gy	Tres veces a la semana
	6-7 Fx	6-7 Gy	Dos veces a la semana
	8- 10 Fx	5 Gy	Dos veces a la semana
	Braquiterapia Adyuvante		
	10 Fx	3 Gy	Dos veces a la semana
	30 Fx	2 Gy	Diariamente
	17 Fx	2.5 Gy	Diariamente
	10 Fx	3.5-4 Gy	Dos veces a la semana
	8-9 Fx	5 Gy	Dos veces a la semana
	6 Fx	6.5 Gy	Dos veces a la semana
Braquiterapia intersticial			
Braquiterapia radical exclusiva	9-10 Fx	3.6 Gy-5.5 Gy	Dos veces al día
Braquiterapia adyuvante	9-10 Fx	3-5 Gy	Dos veces al día

Tabla 1. Modalidades de braquiterapia.

En el caso de la braquiterapia con aplicadores planos o moldes personalizados vemos que existe una gran variabilidad de esquemas, siendo los subrayados los más recomendados por las guías clínicas, aunque los esquemas aplicados se basen más en la experiencia que en la evidencia. Se hace necesario alcanzar un consenso en esta modalidad de braquiterapia y teniendo en cuenta que la dosis en la superficie de la piel es siempre mayor que la prescrita a la profundidad de tratamiento, es recomendable registrarla para correlacionarla con posibles efectos adversos tardíos.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer*. 1997;76:100-106
- [2] Guinot JL, Rembielak A, Perez-Calatayud J et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2018;126 377–385
- [3] Charles T. Lee, Eric J. Lehrer, Abhishek Aphale et al. Surgical Excision, Mohs Micrographic Surgery, External-Beam Radiotherapy, or Brachytherapy for Indolent Skin Cancer: An International Meta-Analysis of 58 Studies With 21,000 Patients. *Cancer* 2019;0:1-13
- [4] Alam M, Nanda S, Mittal BB, Kim NA, Yoo S. The use of brachytherapy in the treatment of nonmelanoma skin cancer: a review. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:377–388
- [5] Rodríguez S, Arenas M, Gutiérrez C, Richart J et al. Recommendations of the Spanish brachytherapy group (GEB) of Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR) and the Spanish Society of Medical Physics (SEFM) for high-dose rate (HDR) non melanoma skin cancer brachytherapy. *Clinical Translational Oncology* 2018, 20(4), 431-442.
- [6] Ouhib Z, Kasper M, Perez-Calatayud J, Rodríguez S et al. Aspects of dosimetry and clinical practice of skin brachytherapy: The American Brachytherapy Society working group report. *Brachytherapy* 2015, 14(6), 840-858
- [7] Mukherji A, Mourougan S, Saravannan K , Vivekanandam S et al. Dosimetric analysis and clinical outcomes in CT-based mould brachytherapy in early oral cancers in patients unfit for surgery. *Journal of Contemporary Brachytherapy* 2015, 7, 147-153.
- [8] Feldman J, Appelbaum L, Sela M et al. Novel high dose rate lip brachytherapy technique to improve dose homogeneity and reduce toxicity by customized mold. *Radiation Oncology* 2014, 9, 271.
- [9] Kuncman L, Kozłowski S, Pietraszek A et al. Highly conformal CT based surface mould brachytherapy for non-melanoma skin cancers of earlobe and nose. *Journal of Contemporary Brachytherapy* 2016, 8(3), 197–202
- [10] Zaorsky NG, Lee ChT1, Zhang E et al. Skin Cancer Brachytherapy vs External beam radiation therapy (SCRiBE) meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2018, 126(3):386-393.

CAPÍTULO 11. TRATAMIENTO SISTÉMICO EN EL CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMA

Silvia Sequero López. Omar López Rodríguez. Vanessa G. Jerviz Guía.

Actualmente no hay datos sólidos para el uso de tratamiento sistémico adyuvante después de cirugía R0. De la misma manera, debido a la ausencia de evidencia científica no se puede recomendar tratamiento sistémico neoadyuvante.

Ciertos tumores y algunos factores asociados al paciente pueden hacer que tras discutir el caso en comité multidisciplinar, no sean candidatos a cirugía y/o radioterapia. En estos casos, aunque no existen ensayos clínicos fase III se recomienda administrar tratamiento sistémico ¹.

CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS

ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA IRRESECCABLE/METASTÁSICA

A) ENSAYO CLÍNICO

B) INMUNOTERAPIA:

- CEMIPLIMAB (opción preferida).
 - Es un anticuerpo monoclonal IgG4 que se une al receptor de muerte celular programada -1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PDL-1 y PDL-2.
 - Se recomienda administrar a **dosis de 350 mg cada 3 semanas** hasta progresión, toxicidad inaceptable, un máximo de 96 semanas.
 - Aprobado por **FDA** en septiembre de 2018 y por **EMA** en julio de 2019.

Su eficacia se evalúa en dos ensayos clínicos multicorte, abiertos, multicéntricos: estudio 1423 (fase I) y estudio 1540 (fase II). **Se excluyeron pacientes con enfermedades inmunosupresoras que requirieran tratamiento corticoideo en los últimos 5 años, aquellos con trasplante de órgano sólido, tratamiento previo con inmunoterapia, VIH, Hepatitis B o C y aquellos con ECOG ≥ 2.**

Se actualizan datos de eficacia en ASCO 2020 del estudio fase II con 193 pacientes (el 33.7% habían recibido tratamiento previo) y un seguimiento de 3 años donde se presentan datos de los 3 brazos (brazo 1 CE metastásico dosis 3 mg/Kg/2s, brazo 2 CE localmente avanzado dosis 3 mg/Kg/2s y brazo 3 CE metastásico dosis 350 mg/3s) . La TR fue de 50.8%, 44.9% y 42.9%

respectivamente La mediana de SLP estimada fue de 18,4 meses para todos los pacientes. La probabilidad libre de progresión estimada por Kaplan-Meier a los 24 meses fue del 44,2%. Destacar también que la mediana de SG no se ha alcanzado con un porcentaje estimado de SG a los 24 meses del 73% ^{2,3}.

- **PEMBROLIZUMAB.**

- Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 frente a la muerte celular programada-1 (PD-1).
- Se recomienda administrar a **dosis de 200 mg cada 3 semanas** hasta progresión, toxicidad inaceptable, un máximo de 2 años.
- Aprobado por **FDA** en junio de 2020.

En el estudio fase II (Keynote 629) de 105 pacientes con CE recurrente y/o metastásico (87% con tratamientos previos). **Se excluyeron aquellos con enfermedades inmunosupresoras**; se demuestra unas TR de 34 %, y con un seguimiento de 10 meses se describe una SLP de 7 meses y una SG a 1 año del 60% ⁴.

C) TERAPIA DIRIGIDA (tabla 1) ¹

- **CETUXIMAB** 400 mg/m² seguido de 250 mg/m² semanal
- **PANITUMUMAB** 6 mg/Kg cada 2 semanas

Tabla 1. Ensayos clínicos de las diferentes terapias dirigidas en Carcinoma de células escamosas con los niveles de respuesta y supervivencia.

Reference	Trial design	Patients (N)	cSCC type	Treatment regimens	Response	Survival
Anti-EGFR antibodies						
Maubec <i>et al.</i> (2011)	Phase II open-label, uncontrolled, multicentre trial	36	33 Unresectable 3 Metastatic	Cetuximab Initial dose of 400 mg/m ² followed by weekly doses of 250 mg/m ² for at least 6 w	ORR: 28% DCR: 69% 2 CR 8 PR	Mean OS: 8.1 m Median PFS: 4.1 m
Preneau <i>et al.</i> (2014)	Open label, single-centre, non-randomised	20	Locally advanced	6 Cetuximab Initial dose of 400 mg/m ² followed by weekly doses of 250 mg/m ² 9 Cetuximab as above + carboplatin 300 mg/m ² monthly 5 Cetuximab + RT Cetuximab as above, RT: 60 –70 grey	ORR: C: 33% C–C: 37.5% C-RT: 80% DCR: C: 50% C–C: 87.5% C-RT: 100%	OS: 11.1 m C: 2.5 C–C: 5.6 C-RT: 3 PFS: 5.7 m C: 1.3 C–C: 2.8 C-RT: 1.6
Joseph <i>et al.</i> (2018)	Single-centre	8	Inoperable	Cetuximab + RT Cetuximab at initial dose of 400 mg/m ² 7 d before RT, followed by weekly doses of 250 mg/m ² for the duration of RT	6 CR 1 PR 1 PD	2-y PFS: 83.3% 2-y SSS: 87.5%
Foote <i>et al.</i> (2014)	Phase II, uncontrolled, single-centre trial	16	14 Locally advanced 2 Metastatic	Panitumumab 6 mg/kg every 2 weeks for maximum of 9 cycles	ORR: 31%	Median OS: 11 m Median PFS: 8 m
EGFR tyrosine kinase inhibitors						
William <i>et al.</i> (2017)	Phase II, uncontrolled	40/37 E valuable	27 Locoregionally recurrent 4 Locally advanced	Gefitinib 250 mg/d orally	ORR 16% ORR in mcSCC: 0 DCR 51%	Median OS: 12.9 m Median PFS: 3.8 m

Stratigos A, Garbe C, Dessinioti C et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. Eur J Cancer. 2020 Mar; 128:83-102.

D) **QUIMIOTERAPIA** (tabla 2)⁵. No hay tratamientos quimioterápicos aprobados para carcinoma de células escamosas avanzado. Los estudios de los que disponemos presentan limitaciones incluyendo diseño retrospectivo, no randomización, tamaño muestral pequeño y población heterogénea. Sin evidencia sólida y en caso de que el paciente no fuera candidato a inmunoterapia se recomendaría cisplatino en monoterapia o en combinación con 5FU o carboplatino entre otros agentes quimioterápicos (las dosis son variables según la literatura revisada).

Tabla 2. Ensayos clínicos de las diferentes pautas de quimioterapia en Carcinoma de células escamosas con los niveles de respuesta y supervivencia.

Study	(Level of Evidence)	n	Patient Population	Prior Treatments	Drug Evaluated	Dosing Regimen	Complete Response	Partial Response	Survival, no
Hariyama ⁴⁷	Case report (5)	1		Excision, lymph node dissection, radiation, and chemotherapy	Cisplatin	74 mg with 1.9 mg vincristin and radiotherapy; dosing interval unspecified	1/1	0	4
Matushita ⁴⁸	Case report (5)	1	History of recurrence	Liquid nitrogen cryosurgery	Cisplatin	Every 2-wk dose of 70 mg/m ² with 80 mg/m ² daily 5-FU and daily radiotherapy	1/1	0	22
Sadek ⁴⁹	Case series (4)	9		Surgery, radiation, and chemotherapy	Cisplatin	Every 3- to 4-wk dose of 100 mg/m ² with 650 mg/m ² 5-FU and 16 mg/m ² bleomycin	2/9	5/9	16
Salvati ⁵⁰	Case report (5)	1	Surgically unresectable	Excision	Cisplatin	75 mg/m ² with radiation; dosing interval unspecified	1/1	0	3
Shin ⁵¹	RCT (1b)	23	Surgically unresectable	Surgery, radiotherapy, and chemotherapy	Cisplatin	Weekly dose of 30 mg/m ² with 1 mg/kg 13cRA daily and 5 × 10 ⁵ IU/m ² interferon α 3 times a week	2/23	3/23	14.6
Khanlou ⁵²	Case series (4)	7	Nonimmunocompromised, all patients refused surgery	NA	Cisplatin	Every 3-wk dose of 100 mg/m ² with 5-FU	3/7	3/7	13
Guthrie ⁵³	Case series (4)	3	Patients who failed standard therapies or projected to fail standard therapies	Surgery and radiation	Cisplatin	Every 3-wk dose of 75 mg/m ² with 50 mg/m ² doxorubicin; 1 patient with radiotherapy	1/3	0	11
Ikegawa ⁵⁴	Case series (4)	6		Chemotherapy	Cisplatin	Every 4- to 6-wk dose of 100-150 mg with vincristine or adriamycin	0	3/6	NA

CLL, chronic lymphocytic leukemia; NA, none; RCT, randomized clinical trial; RDEB, recessive dystrophic epidermolysis bullosa.

Trodello C, Pepper J-P, Wong M et al. Cisplatin and Cetuximab Treatment for Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. Dermatol Surg. 2017 Jan;43(1):40-49.

CARCINOMA DE CELULAS BASALES

ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA IRRESECCABLE

- A) ENSAYO CLÍNICO
- B) VISMODEGIB.
 - Es inhibidor de la ruta de Hedgehog.
 - La dosis recomendada es de 150 mg/24 horas vía oral.

Estudio ERIVANCE. Estudio de fase II, internacional, multicéntrico, no randomizado. Se incluyeron 104 pacientes adultos (aunque solo 96 fueron valorables para la eficacia clínica) con CB localmente avanzado o metastásico.

GUIA CLINICA DE ACTUACION EN CÁNCER DE CELULAS ESCAMOSAS CUTÁNEO

La TR por investigador fue del 48.5% en CB metastásico (todas RP) y del 60.3% en CB localmente avanzado (20 pacientes RC y 18 pacientes RP). Mediana DOR fue 14.8 meses (BC metastásico) y 26.2 meses (CB localmente avanzado). Mediana SG fue de 33.4 meses en metastásicos y no estimable en localmente avanzados ⁶.

C) SONIDEGIB.

- Es un inhibidor de la vía de señalización de Hedgehog 200 mg/24 horas vía oral.

Estudio BOLT. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:2), comparativo, doble ciego, en pacientes con CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES que no eran susceptibles de cirugía curativa ni de radioterapia. Se incluyeron 230 pacientes, 194 (84,3%) con carcinoma basocelular localmente avanzado y 36 (15,7%) con carcinoma basocelular metastásico y 16 presentaron diagnóstico de síndrome de Gorlin. Se aleatorizaron para recibir sonidegib a la dosis de 200 mg QD u 800 mg QD hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La TR por revisión central para CB localmente avanzado fue para la dosis de 200 mg fue del 56% y para la de 800 mg del 45% y para CB metastásico del 8 y 17% respectivamente.

La mediana de DOR fue de 24 meses para pacientes tratados con 200 mg y no alcanzada para los tratados con 800 mg ⁷.

ENFERMEDAD METASTÁSICA

A) ENSAYO CLÍNICO.

B) VISMODEGIB.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Stratigos A, Garbe C, Dessinioti C et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. Eur J Cancer. 2020 Mar;128:83-102.*
2. *Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol 2020; 21:294.*
3. *Rischin D, Khushalani N, Schmults C. Phase II study of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up. Poster 367. ASCO 2020*
4. *Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguin N, et al. Pembrolizumab Monotherapy for Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase II Trial (KEYNOTE-629). J Clin Oncol 2020; 38:2916.*
5. *Trodello C, Pepper J-P, Wong M et al. Cisplatin and Cetuximab Treatment for Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. Dermatol Surg. 2017 Jan;43(1):40-49.*
6. *Sekulic A, Migden M, Basset-Seguin N, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. BMC Cancer. 2017 May 16;17(1):332.*
7. *Lear JT, Migden MR, Lewis KD, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32:372.*

CAPÍTULO 11. SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON CANCER CUTANEO NO MELANOMA

Vanessa G. Jerviz Guía. David Moyano Bueno. Paula Blasco Valls.

En este último capítulo, los autores de esta guía hemos tratado de realizar una aproximación concreta e integral de cómo realizar el seguimiento de los pacientes con diagnóstico de cáncer cutáneo no melanoma desde un punto de vista genérico e inspirado en las diferentes guías previamente consultadas, con el objetivo de que sirvan fundamentalmente de guía en el Comité Multidisciplinar de Cáncer cutáneo no melanoma.

- Estadios precoces (bajo riesgo de recaída). Tras cirugía y buena evolución, control por Médico de Atención Primaria.
- Estadios precoces con lesiones sospechosas sincrónicas. Control por Médico de Atención primaria y derivación a Dermatología según proceda.
- Estadios localmente avanzados:
 - Resecables u operables, revisión a los 7-15 días tras cirugía.
 - Irresecables o inoperables, si RTE o BT radical, revisión entre 7 a 15 días de finalizar el tratamiento.
 - Si adyuvancia con RT, revisión entre 7 a 15 días de finalizar el tratamiento.
- Tras mejoría clínica de toxicidad aguda:
 - Enfermedad local: Cada 3-6 meses por 2 años.
Cada 6-12 meses por 3 años.
Luego una vez al año de por vida.
 - Enfermedad cervical: Cada 1-3 meses por un año.
 - Cada 2-4 meses por 1 año.
 - Cada 4-6 meses por 3 años.
 - Cada 6-12 meses de por vida.
 - Alternar seguimiento clínico entre Dermatología y Oncología Radioterápica.
 - Las pruebas de imagen para valoración de enfermedad regional o a distancia, se considerarán según estadio de la enfermedad, siendo recomendable cada 6 meses en estadios III del TNM de la AJCC.

BIBLIOGRAFÍA

NCCN Guidelines Version 2.2020 e integración con nuestra actividad asistencial actual.

