



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**TESIS**

**PRESENTACIÓN CLÍNICA, TRATAMIENTO Y DESENLACES DE UNA COHORTE DE  
PACIENTES CON CARCINOMA EPIDERMOIDE PRIMARIO DE PIEL EN  
TOPOGRAFÍA DE PIEL CABELLUDA Y OREJA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL**

**QUE PRESENTA:**

**ANGELA ROSALES SOTOMAYOR**

**QUE PARA OBTENER TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA DERMATOLOGÍA**

**ASESORES:**

**DRA. JUDITH GUADALUPE DOMÍNGUEZ CHERIT**

**DRA. GEORGINA RODRÍGUEZ GUTIÉRREZ**

**DR. BRAULIO MARTÍNEZ BENÍTEZ**

**DRA. SILVIA MÉNDEZ FLORES**

**Facultad de Medicina**



**CIUDAD DE MÉXICO A 15 DE JUNIO DE 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# ÍNDICE

RESUMEN.....	3
MARCO TEÓRICO.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	17
JUSTIFICACIÓN.....	17
HIPÓTESIS.....	17
OBJETIVOS GENERAL.....	18
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
DISEÑO DEL ESTUDIO, TAMAÑO DE LA MUESTRA, ANÁLISIS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS DE LOS DATOS.....	18
MATERIALES Y MÉTODOS.....	19
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	20
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	20
TIEMPO DE SEGUIMIENTO.....	20
FINANCIAMIENTO.....	21
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES.....	28
REFERENCIAS.....	29
ANEXOS.....	32

## Resumen

El carcinoma epidermoide primario de piel, es una neoplasia maligna que se origina a partir de los queratinocitos de la piel o mucosa, siendo considerado el segundo cáncer con más frecuencia en cabeza y cuello. La mayoría de los carcinomas epidermoides cutáneos muestran un comportamiento benigno y pueden ser curados con cirugía convencional. Sin embargo, se han identificado subtipos de alto riesgo que pueden dar metástasis hasta en un 5% y presentar recurrencia local de un 3 a 8%. Se han descrito diferentes factores clínicos y patológicos asociados con mayor riesgo de recurrencia, metástasis ganglionares o muerte, sin embargo, el impacto de estas características en nuestra población y sobre todo en la topografía de piel cabelluda y oreja ha sido poco estudiado. Por lo que se realizó un estudio con el objetivo de identificar factores clínicos e histopatológicos que confieran riesgo de recurrencia y metástasis al momento del diagnóstico. Se trata de un estudio de una cohorte, retrospectivo, observacional de pacientes con el diagnóstico de carcinoma epidermoide primario de piel en topografía de piel cabelluda y oreja del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2020, cuyo objetivo es describir la presentación clínica, tratamiento y desenlaces, se revisarán de forma retrospectiva la información demográfica, clínica e histopatológica para lograr la identificación de factores pronósticos con el objetivo de definir subgrupos de riesgo.

## Marco teórico

### Epidemiología

El cáncer de piel no melanoma es el tipo de cáncer más común, incluso más que todos los demás tipos de cáncer combinados. La tasa de incidencia ha aumentado drásticamente en los últimos años en un número aproximadamente igual entre carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma epidermoide primario de piel (CEPP), sobretodo en población que envejece con una exposición intensa y crónica a los rayos UV. Históricamente, la relación de CBC a SCC se ha estimado en 4 a 1, sin embargo, estudios recientes han mostrado un cambio significativo hasta llegar a ser <1 en algunos reportes. (1) En México la proporción se reporta entre 14% y 15.5%. (2) Los CEPP generalmente tienen buen pronóstico con una supervivencia a 5 años  $\geq 90\%$ . Aunque rara vez es metastásico y tiene una tasa de mortalidad relativamente baja puede producir destrucción local sustancial desfigurante por su extensión a tejidos blandos y tener una alta morbilidad y costos. (3)

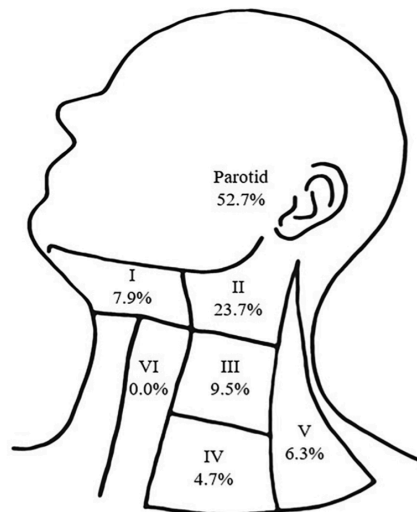
Aunque algunos autores destacan un patrón de crecimiento horizontal subclínico y argumentan que éste puede estar relacionado con el desarrollo embriológico de la oreja, la piel de ésta área está adherida estrechamente al cartílago subyacente con mínimo tejido subcutáneo. Por lo tanto, los tumores están en contacto estrecho con los linfáticos dérmicos, el tejido celular subcutáneo y el cartílago en una etapa temprana de la enfermedad. Como resultado de estas características anatómicas, el carcinoma epidermoide primario de piel de oreja (CEPP-O) se caracteriza por altas tasas de recurrencia local (RL) y metástasis ganglionar en comparación con otros sitios de cabeza y cuello.

Rowe et al. publicaron una extensa revisión en 1992 y mostraron una tasa de recurrencia local a cinco años para SCC-E primario de 18,7% frente a 8,1% en cSCC de sitios no expuestos al sol después de SE (escisión estándar). Esta diferencia fue menor (5,3% vs 3,1%) en los casos tratados con MMS, encontraron una tasa de metástasis ganglionares a 5 años para CEC-O de 8,8% y 5,2% para CEC de otros sitios.(4)

En una serie de casos representó el 11.2% de todos los carcinomas epidermoides. Los tumores se asignaron a las siguientes áreas anatómicas: hélix, antihélix, trago, concha, lóbulo de la oreja y superficie posterior. El diámetro promedio fue de 1.5 cm (rango 0.3-7.5 cm) y 65 (38.2%) casos tenían un tamaño  $\geq 2$  cm. Según el grado de diferenciación, los tumores se clasificaron como diferenciados 105 (61.8%), moderadamente diferenciados 50 (29.4%) y pobremente diferenciados 15 (8.8%). La mediana de profundidad de invasión fue de 3.3 mm (rango 0.2-15 mm), 37 (22.8%) casos tenían una profundidad  $\geq 6$  mm. La invasión del cartílago estuvo presente en 34 (20%) casos y la invasión perineural (IPN) en 3 (1.8%) casos. Veinticinco casos (14.7%) fueron tratados previamente y 6 (3.7%) pacientes eran inmunosuprimidos. Diez pacientes recibieron radioterapia (RT) adyuvante, por histología pobremente diferenciada en 6 casos, invasión perineural (IPN) en 2 y tumores profundos recurrentes en 2 casos. Se observaron 7/170 (4.1%) recurrencias locales con un intervalo medio 11.9 meses. Los factores pronósticos relacionados con recurrencia local en el análisis univariado fueron tumores moderadamente diferenciados ( $p = 0.042$ ), tumores localizados en antihélix o concha ( $p < 0.001$ ) y tamaño  $\geq 2$  cm ( $p = 0.008$ ). En el análisis multivariado, sólo la cirugía de Mohs + la aplicación de inmunoterapia, y el tamaño ( $p = 0.03$ ) fueron factores pronóstico independientes.(5)

En otro estudio de 112 pacientes con CEPP auricular y periauricular, la distribución mostró 87 (77.7%) lesiones auriculares, 26 (23.2%) preauriculares y 10 (8.8%) retroauriculares. De las lesiones auriculares, los tumores involucraron el trago ( $n = 3$ , 3.4%), hélix/antihélix ( $n = 47$ , 54.0%), la concha ( $n = 31$ , 35.6%), conducto auditivo externo ( $n = 18$ , 16.1%), y lóbulo ( $n = 3$ , 3.4%). La mayoría de los pacientes se presentaron en estadio I (52.7%) y en los estadios II (28.6%), III (6.3%) y IV (12.5%), respectivamente. La mayoría de los pacientes fueron tratados quirúrgicamente con resección del tumor primario, desde la escisión local amplia hasta la resección del hueso temporal lateral (6 parotidectomías y disección del cuello), 17% y 5.4% recibieron radioterapia (RT) adyuvante y quimiorradioterapia (QTRT), respectivamente. Catorce pacientes fueron sometidos a ganglio centinela, 2 fueron positivos. La diseminación metastásica se observó en la parótida (25.9%) y el cuello (26.8%), con la diseminación cervical más común al nivel II. La supervivencia global, la

supervivencia enfermedad específica y la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fueron del 62 %, 89 % y 56 %, respectivamente. Los sitios pre y postauriculares se asociaron con una peor supervivencia global ( $p = 0.007$ ) en relación con los sitios auriculares. Treinta y cuatro pacientes tuvieron recurrencia local (21.4%), regional (14.3%) y/o a distancia (2.7%). El tiempo promedio a la recurrencia fue de 9.8 meses



**Figure 2.** Pattern of metastatic spread to parotid and cervical lymph node basins among patients with positive nodal disease.

En un estudio se analizaron las poblaciones de piel cabelluda, orejas y labios sin diferencias estadísticas en el diámetro del tumor, la mediana del tiempo de seguimiento, la profundidad de la invasión o el grado de diferenciación. La piel cabelluda tuvo una menor incidencia de invasión perineural en comparación con la oreja ( $p= 0.005$ ) y menor profundidad de invasión en comparación con los otros 3 sitios anatómicos.

Los tumores de piel cabelluda, orejas/labios tuvieron tasas significativamente más altas de metástasis en comparación con los CEC pretibiales (9,1 % ambos vs 0%). Al ajustarse por profundidad de la invasión, el sexo del paciente, la edad y el estado de inmunocompromiso, la tasa de metástasis no fue significativamente diferente entre la piel cabelluda y los otros sitios. Además el inmunocompromiso se asoció con un mayor riesgo metastásico en la oreja

o el labio (RR 6.02; intervalo de confianza del 90%, 1.3-28.6), pero no en la piel cabelluda.(6)

En otro estudio solo de pacientes inmunocomprometidos (trasplante de órgano sólido, leucemia linfocítica crónica y VIH), incluyó a 53 pacientes con una edad promedio de 63.2 años

Objetivo Analizamos los resultados de pacientes inmunocomprometidos con carcinoma de células escamosas (SCC) del cuero cabelludo tratados con escisión quirúrgica con y sin radiación para explorar la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años y la supervivencia general. Diseño del estudio El diseño del estudio fue una revisión retrospectiva de gráficos.

Los pacientes con compromiso óseo documentado por imagen (6 pacientes) recibieron una escisión local amplia que incluyó craneectomía y craneoplastia de espesor total. Los pacientes sin compromiso óseo se sometieron a una escisión local amplia. A todos los pacientes se les indicó RT adyuvante. Catorce pacientes sin compromiso óseo en la TAC preoperatoria tenían compromiso óseo positivo en la patología final. Los pacientes tratados con radiación adyuvante demostraron una supervivencia a los 3 años del 80% y la supervivencia global fue del 62%. En el grupo de cirugía sola, la supervivencia a los 3 años fue del 62.5 % y la supervivencia global fue del 32.5 %.(7)

Acerca del tratamiento ganglionar, no es posible en base a la evidencia disponible, estratificar a los pacientes en una categoría de alto riesgo donde el tratamiento profiláctico de los ganglios linfáticos se consideraría aceptable, que debe incluir los ganglios postauriculares, parotídeos y cervicales superiores. Sin embargo, es probable que confiera una ventaja de supervivencia y reduzca la morbilidad en comparación con las disecciones ganglionares terapéuticas. Se debe considerar la posibilidad de investigar el uso de la biopsia del ganglio linfático centinela en estas lesiones.(8)



## Factores de riesgo

Múltiples factores de riesgo están asociados con el desarrollo de CEPP. El carcinógeno ambiental más reconocido es la luz solar. La radiación ultravioleta (RUV) funciona como carcinógeno a través de dos vías: la formación directa de productos de ADN e interacción con fotosensibilizadores intracelulares que conducen a la generación de especies reactivas de oxígeno y mutágenos; y la regulación a la baja de la respuesta inmune local en la piel al disminuir la capacidad de presentación de antígenos y aumentar la tolerancia. (9)

La exposición crónica conduce a mutaciones en genes supresores tumorales (TP53, NOTCH1, FAT1) y oncogenes (HRAS, KRAS, NRAS). De hecho, se estima que la tasa de mutación en la piel expuesta al sol pero de apariencia normal es de 5 mutaciones por megabase según estudios de piel del párpado superior, que está cerca de la carga mutacional estimada de los carcinomas epidermoides orofaríngeos pero 10 veces menor que lo reportado en CEPP. (9)

Como resultado de la exposición solar acumulada, el riesgo aumenta con la edad particularmente en sitios expuestos al sol. De esta manera, el bronceado en interiores también se asocia significativamente con CEPP. Se estima que en Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia, el 35.7% (IC del 95%, 27,5% -44,0%) de los adultos, 55% (33,0% -77,1%) de los estudiantes universitarios y 19.3% (14,7% -24,0%) de los adolescentes han estado expuestos a camas de bronceado. El riesgo atribuible proporcional de la población fue del 3.0% al 21.8% cáncer de piel no melanoma y del 2.6 al 9.4% para melanoma.(10)

También se sabe que los CEPP se desarrollan en asociación con cicatrices o heridas crónicas como la úlcera de Marjolin, además ciertos síndromes genéticos predisponen en gran medida a los individuos afectados como el albinismo y el xeroderma pigmentoso. De especial interés en la población de nuestro instituto son los estados de inmunosupresión sobre todo trasplante de órgano sólido o médula ósea, linfoma, leucemia linfocítica crónica, inmunosupresión inducida por fármacos y VIH.

Los registros de trasplantes han reportado un aumento de 5 a 113 veces en la incidencia de CEPP en receptores de trasplantes en comparación a la población en general. La fotocarcinogénesis es el resultado tanto de efectos inmunomoduladores y mutagénicos de la radiación ultravioleta, a nivel molecular los estudios de secuenciación del exoma completo en receptores de órgano sólido confirman una alta prevalencia de mutaciones asociadas a la radiación UV. Además ciertos medicamentos comúnmente utilizados en estos pacientes, incluidos azatioprina, ciclosporina y voriconazol, pueden interactuar directa o indirectamente con la radiación UV potenciando sus efectos carcinogénicos. Las neoplasias malignas más comunes en los grupos inmunosuprimidos son las debidas a virus oncogénicos, en la piel estos incluyen el sarcoma de Kaposi (virus del herpes humano 8), los trastornos linfoproliferativos (virus de Epstein-Barr) y probablemente el carcinoma de células de Merkel (poliomavirus de células de Merkel), por lo tanto se ha planteado la hipótesis de un papel similar para el VPH. Existe evidencia clínica de infección cutánea generalizada por VPH en receptores de trasplante, características histológicas relacionadas con el VPH en algunos CEPP y paralelismos clínicos con epidermodisplasia verruciforme (EV). (11)

En los receptores de órgano la vigilancia inmunológica se suprime globalmente mediante la terapia con medicamentos dirigida a las células T en un esfuerzo por prevenir el rechazo. Por lo tanto, el entorno local es permisivo para la perpetuación de la displasia y el desarrollo de carcinomas invasivos. Además de aumentar el riesgo de desarrollo de CEPP se ha demostrado que la inmunosupresión se asocia con peores resultados tanto en recurrencia, metástasis y muerte. Estudios retrospectivos han confirmado que los receptores de trasplante tienen una enfermedad más agresiva y más frecuentemente presentan invasión a tejidos profundo, perineural y linfovascular. Se sugiere que los fármacos inmunosupresores también pueden contribuir a mutaciones específicas que conducen a la oncogénesis, por ejemplo se ha demostrado una firma de genética observada en pacientes que consumen azatioprina, cuya prevalencia se correlacionó con el tiempo de exposición.(12) Además de ha demostrado que el tacrolimus y el mofetil micofenolato alteran las vías de reparación por escisión de nucleótidos que los queratinocitos suelen

utilizar para contrarrestar la sustitución de bases inducida por la RUV.(13) Además, los inhibidores de la calcineurina pueden modular el ATF3 en los queratinocitos y provocar una proliferación descontrolada.

Algunos estudios han encontrado más morfología de células fusiformes y extensión subclínica agresiva en los CEP de pacientes trasplantados que en pacientes no trasplantados, se ha demostrado que la presencia de múltiples primarios está asociada con el desarrollo de enfermedad de alto grado sin embargo, persiste la incertidumbre sobre si el aumento de la tasa de metástasis se debe simplemente a un mayor número de tumores por paciente o refleja un comportamiento tumoral más agresivo. Dado que los receptores de trasplantes de órganos tienen en conjunto peores resultados, estos pacientes y sus neoplasias se consideran de alto riesgo.

A diferencia del carcinoma de células escamosas de orofaringe, en el que el VPH tiene un papel definido en la oncogénesis, existen datos contradictorios sobre el papel del virus del papiloma humano (VPH) en la carcinogénesis de CEPP con la excepción de las lesiones de los genitales. La piel tiene la prevalencia más alta de VPH en comparación con otros sistemas de órganos; sin embargo, los subtipos de VPH alfa que se encuentran en la piel tienden a ser de bajo riesgo oncogénico y a menudo conducen a la formación de verrugas vulgares. En las verrugas planas se han encontrado miembros del género beta cutáneo-tropical del VPH que rara vez se integran en el genoma del huésped y se sugiere que pueden causar progresión a carcinoma, ya que los pacientes con epidermodisplasia verruciforme son particularmente susceptibles al VPH beta y desarrollan CEPP en forma temprana en la edad adulta.(9)

También los tumores que se desarrollan en sitios de radioterapia previa se definen como de alto riesgo y se sabe que es un factor de riesgo de recurrencia o metástasis. Por último, algunos estudios retrospectivos y los metanálisis han documentado un aumento de las tasas de metástasis de CEPP que surgen en el contexto de la cicatrización crónica o la inflamación.

## **Estratificación de riesgo**

Para los tumores con un diámetro menor de 2 cm, la estratificación del riesgo por ubicación y tamaño se basa en gran medida en la extrapolación de datos más antiguos en CBC en donde los sitios de alto riesgo corresponden aproximadamente a las áreas de la máscara de la cara, y que las recurrencias después de la escisión estándar, curetaje o electrodisecación fueron significativamente más comunes cuando los tumores en las ubicaciones de alto riesgo tenían 6 mm o más de diámetro y cuando los tumores de 10 mm o más de diámetro se ubicaban en sitios de riesgo moderado. Por lo tanto, con el fin de determinar qué tumores deben extirparse con cirugía de Mohs (MMS) o escisión con evaluación periférica circunferencial completa y margen profundo (CCPDMA) en lugar de las otras opciones terapéuticas, se ha definido han dividido a los tumores en bajo riesgo, alto riesgo y muy alto riesgo de acuerdo a la Tabla 1.

Se deben realizar estudios de imagen del área de interés cuando se sospeche una enfermedad extensa, como afección ósea o de tejidos blandos, invasión perineural, linfática o vascular. Debido a su mayor sensibilidad, la RM con contraste se prefiere a la TC si se sospecha una enfermedad perineural o afección de tejidos blandos. La presencia de un ganglio linfático palpable o de ganglios anormales identificados por estudios de imágenes debe impulsar a una biopsia para la estadificación.

**STRATIFICATION TO DETERMINE TREATMENT OPTIONS AND FOLLOW-UP FOR LOCAL CSCC BASED ON RISK FACTORS FOR LOCAL RECURRENCE, METASTASES, OR DEATH FROM DISEASE**

Risk Group <sup>1</sup>	Low Risk	High Risk	Very High Risk
Treatment Options	<a href="#">See SCC-2</a>	<a href="#">See SCC-3</a>	<a href="#">See SCC-3</a>
<b>H&amp;P</b>			
Location/size <sup>2</sup>	Trunk, extremities <2 cm	Trunk, extremities 2 cm – <4 cm Head, neck, hands, feet, pretibia, and anogenital (any size) <sup>3</sup>	≥4 cm (any location)
Borders	Well-defined	Poorly defined	
Primary vs. recurrent	Primary	Recurrent	
Immunosuppression	(-)	(+)	
Site of prior RT or chronic inflammatory process	(-)	(+)	
Rapidly growing tumor	(-)	(+)	
Neurologic symptoms	(-)	(+)	
<b>Pathology (See SCC-A)</b>			
Degree of differentiation	Well or moderately differentiated		Poor differentiation
Histologic features: Acantholytic (adenoid), adenosquamous (showing mucin production), or metaplastic (carcinosarcomatous) subtypes	(-)	(+)	Desmoplastic SCC
Depth <sup>3,4</sup> : Thickness or level of invasion	≤6 mm and no invasion beyond subcutaneous fat		>6 mm or invasion beyond subcutaneous fat
Perineural involvement	(-)	(+)	Tumor cells within the nerve sheath of a nerve lying deeper than the dermis or measuring ≥0.1 mm
Lymphatic or vascular involvement	(-)	(-)	(+)

Tabla 1. Estratificación de riesgo. Fuente original: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Squamous cell skin cancer, Version 2.2022.

**American Joint Committee on Cancer (AJCC)**

**TNM Staging Classification for Cutaneous Carcinoma of the Head and Neck (8th ed., 2017)<sup>1</sup>**

**Table 1. Definitions for T, N, M**

	<b>Primary Tumor</b>	<b>Clinical N (cN)</b>	<b>Regional Lymph Nodes</b>
<b>T</b>	Primary Tumor	<b>cN</b>	Regional Lymph Nodes
<b>TX</b>	Primary tumor cannot be assessed	<b>NX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>Tis</b>	Carcinoma <i>in situ</i>	<b>N0</b>	No regional lymph node metastasis
<b>T1</b>	Tumor smaller than or equal to 2 cm in greatest dimension	<b>N1</b>	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)
<b>T2</b>	Tumor larger than 2 cm, but smaller than or equal to 4 cm in greatest dimension	<b>N2</b>	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
<b>T3</b>	Tumor larger than 4 cm in maximum dimension or minor bone erosion or perineural invasion or deep invasion*	<b>N2a</b>	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
<b>T4</b>	Tumor with gross cortical bone/marrow, skull base invasion and/or skull base foramen invasion	<b>N2b</b>	Metastases in multiple ipsilateral nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
<b>T4a</b>	Tumor with gross cortical bone/marrow invasion	<b>N2c</b>	Metastases in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
<b>T4b</b>	Tumor with skull base invasion and/or skull base foramen involvement	<b>N3</b>	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastasis in any node(s) and clinically overt ENE [ENE(+)]
		<b>N3a</b>	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
		<b>N3b</b>	Metastasis in any node(s) and ENE (+)

\*Deep invasion is defined as invasion beyond the subcutaneous fat or >6 mm (as measured from the granular layer of adjacent normal epidermis to the base of the tumor); perineural invasion for T3 classification is defined as tumor cells within the nerve sheath of a nerve lying deeper than the dermis or measuring 0.1 mm or larger in caliber, or presenting with clinical or radiographic involvement of named nerves without skull base invasion or transgression.

Note: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L). Similarly, clinical and pathological extranodal extension (ENE) should be recorded as ENE(-) or ENE(+).

**American Joint Committee on Cancer (AJCC)  
TNM Staging Classification for Cutaneous Carcinoma of the Head and Neck (8th ed., 2017)<sup>1</sup>**

**Pathological N (pN)**

**pN Regional Lymph Nodes**

**NX** Regional lymph nodes cannot be assessed

**N0** No regional lymph node metastasis

**N1** Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)

**N2** Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension, ENE(-)

**N2a** Metastasis in single ipsilateral node 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)

**N2b** Metastases in multiple ipsilateral nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)

**N2c** Metastases in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)

**N3** Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral nodes, any with ENE(+); or a single contralateral node of any size and ENE(+)

**N3a** Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)

**N3b** Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral nodes, any with ENE(+); or a single contralateral node of any size and ENE(+)

Note: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L). Similarly, clinical and pathological extranodal extension (ENE) should be recorded as ENE(-) or ENE(+).

**M Distant Metastasis**

**M0** No distant metastasis

**M1** Distant metastasis

**G Histologic Grade**

**GX** Grade cannot be assessed

**G1** Well differentiated

**G2** Moderately differentiated

**G3** Poorly differentiated

**G4** Undifferentiated

**Table 2. AJCC Prognostic Stage Groups**

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Stage 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stage I</b>	T1	N0	M0
<b>Stage II</b>	T2	N0	M0
<b>Stage III</b>	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
<b>Stage IV</b>	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	Any T	N3	M0
	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

Figura 1. Estadificación TNM por AJCC 8th (American Joint Committee on Cancer). Fuente original: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Squamous cell skin cancer, Version 2.2022.

Algunos estudios han utilizado para estadiaje los criterios de la AJCC y el sistema de estadificación de Pittsburgh. Ya que la mayoría de los estudios publicados son series de casos, hay poca uniformidad en cuanto a estadificación, estrategias de manejo y resultados. La ausencia de un sistema de estadificación universalmente aceptado impide la comparación racional de los estudios clínicos. Actualmente, algunos sistemas de estadificación han sido propuestos para el oído medio pero no para la oreja propiamente dicha.

### Factores de riesgo patológico

Los pacientes con tumores bien diferenciados tienen mejor supervivencia cáncer específica, menor recurrencia y metástasis. Los subtipos histológicos acantolítico (adenoideo), adenoescamoso (o productor de mucina) y metaplásico (carcinosarcomatoso) son subtipos histológicos raros, por se debate la importancia pronóstica de los pacientes con estos subtipos sin embargo se sabe que pueden tener un alto riesgo de recurrencia. Otra

característica histológica de alto riesgo reportada en la literatura es la presencia de desmoplasia.

### **Profundidad**

Los datos de múltiples estudios grandes apoyan que el riesgo de recurrencia y metástasis aumenta al aumentar la profundidad de la lesión. Una medida estándar es el Breslow o la distancia desde el punto más profundo de invasión tumoral a la capa granular o la base de la úlcera si está presente, excluyendo paraqueratosis o costra. Brantsch et al. examinaron prospectivamente los factores de riesgo potenciales para metástasis y recidiva local en 615 pacientes, tuvieron una tasa de metástasis en 0% de los tumores de 2.0 mm de espesor, 4% los tumores de 2.1 mm a 6.0 mm y 16% los tumores con un grosor superior a 6.0 mm.(14) Además para las lesiones con invasión hasta los niveles de Clark IV-V, correspondientes a la dermis reticular profunda o grasa subcutánea, aumenta significativamente las tasas de recurrencia y metástasis, por esto tanto el grosor del tumor como el nivel anatómico de invasión se han incluido en la clasificación T de la estadificación.(3)

### **Invasión perineural y linfovascular**

Las invasiones perineural y linfovascuales son poco comunes (2-6%), pero plantean un mayor riesgo de recurrencia, metástasis (ganglionar y a distancia) y muerte; es más común en tumores recurrentes versus primarios; y está asociado con otros factores de riesgo, que incluyen un tamaño de lesión más grande, menor diferenciación y subtipos adenoescamoso (productor de mucina), desmoplásico y metaplásico (carcinosarcomatosos)

### **Escisión con evaluación del margen postoperatorio**

Una opción terapéutica común para CEPP es la escisión quirúrgica estándar seguido de una evaluación patológica posoperatoria de los márgenes, logra tasas libres de enfermedad a 5 años del 91% o más, con tasas de recurrencia o metástasis que varían del 0% al 14%. Los márgenes clínicos elegidos por el panel para los tumores de bajo riesgo se basan en el

trabajo de Brodland que utiliza cirugía de Mohs (MMS) para determinar el margen necesario para lograr márgenes histológicamente libres, para lesiones de menos de 2 cm de diámetro los márgenes de 4 mm deberían resultar en la escisión completa en más del 95% de los casos. Para lesiones de bajo riesgo de > 2 cm de diámetro, los resultados indicaron que los márgenes de 6 mm serían necesarios para lograr márgenes histológicamente limpios en el 95% de los casos. Para lesiones en lugares de alto riesgo (piel cabelluda, orejas, párpados, nariz, labios) o lesiones con un diámetro <1 cm, 1 a 1.9 cm y  $\geq 2$  cm con características de alto riesgo (grado histológico  $\geq 2$ , invasión del tejido subcutáneo), requerirían márgenes de al menos 4 mm, 6 mm y 9 mm, respectivamente.

### **Radioterapia de primera línea**

Las tasas de recurrencia a 5 años son de 6.7% y 10% en CEPP primario y recurrente, respectivamente, aunque puede ser hasta 30% para pacientes con tumores localmente avanzados (tamaño > 2 cm o profundamente invasiva). Es una opción de tratamiento para pacientes seleccionados CEPP in situ que tienen lesiones grandes o múltiples y los que se niegan a la cirugía.

### **Radiación adyuvante**

Se recomienda para cualquier lesión con invasión perineural extensa o a nervios grandes o si los márgenes son positivos después de la cirugía definitiva. Algunos estudios sugieren que la radioterapia (RT) postoperatoria para pacientes con IPN puede mejorar el control local y supervivencia libre de enfermedad, pero es probable que no exista ningún beneficio en supervivencia global. La radioterapia como tratamiento primario tiene un papel limitado, las indicaciones son como terapia adyuvante después de la cirugía en casos con invasión perineural o linfovascular, histología pobremente diferenciada o casos seleccionados con márgenes positivos o escisión incompleta que no puede completarse con cirugía adicional.

### **Alopecia**

Por último la alopecia sobre todo la alopecia androgenética es una de las principales causas de pérdida de pelo difusa, se caracteriza por tener un inicio insidioso y ser gradualmente



progresivo, en hombre puede afectar la línea de implantación frontotemporal y el vértex, mientras que en mujeres la afección central es más frecuente, ya que la piel cabelluda está constantemente expuesta a la radiación ultravioleta, la pérdida de esta protección física natural se relaciona con la extensión del campo de cancerización(15). Para unificar las escalas de gravedad se utilizaron la escala de Sinclair en mujeres(16) y la escala de Sinclair modificada en hombres, la cual ha sido recientemente validada en alopecia androgénica en varones.(17)

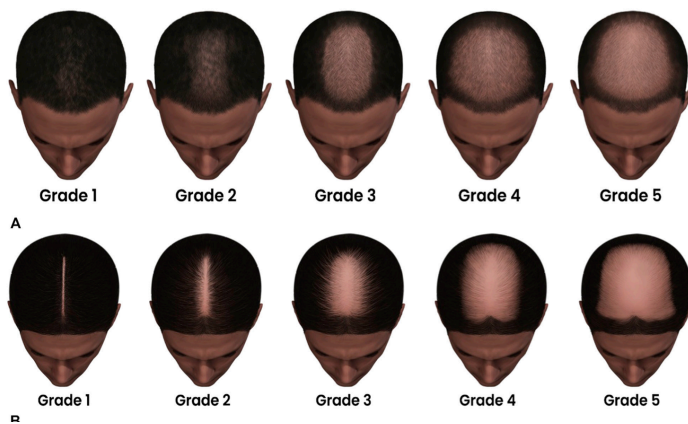


Figura 2. Escala de Sinclair modificada en hombres.(17)



Figura 2. Escala de Sinclair en mujeres.(16)

### Planteamiento del problema

En carcinoma epidermoide primario de piel se han descrito diferentes factores clínicos y patológicos asociados con mayor riesgo de recurrencia, metástasis ganglionares o muerte, se han definido características clínicas y patológicas de alto riesgo, las cuales categorizan a los pacientes que probablemente se beneficiarán de abordaje multidisciplinario, márgenes amplios o radioterapia adyuvante. El impacto de estas características en nuestra población ha sido poco estudiado, además no tenemos datos específicamente de la topografía en oreja y piel cabelluda. En población mexicana la información relacionada a los diferentes factores clínicos y patológicos independientes de supervivencia en grupos considerados de alto riesgo es desconocida. Estratificar a los individuos por grupos de riesgo puede ser útil en la planificación de esquemas terapéuticos.

### Justificación

Debido a la escasa información disponible en población mexicana, es importante describir las principales características clínicas y patológicas, curso clínico y factores pronóstico en la población atendida en el INCMNSZ (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán). Esto permitirá establecer un diagnóstico situacional de la enfermedad que permita priorizar las acciones de atención médica en nuestro medio y permitirá una mejor estratificación pronóstica de los pacientes para futuros tratamientos y estudios de investigación.

### Hipótesis

Existen diferentes factores clínicos y patológicos que están asociados a mayor tasa de recurrencia y metástasis en pacientes con carcinoma epidermoide primario de piel en oreja y piel cabelluda que son aplicables a nuestra población.

### Objetivo general

Identificar factores clínicos y patológicos independientes de recurrencia y metástasis al momento del diagnóstico en pacientes con carcinoma epidermoide primario de piel.

### Objetivos específicos

Determinar la frecuencia de presentación del carcinoma epidermoide primario de piel.

Determinar las principales características clínicas y patológicas al momento del diagnóstico.

Identificar factores clínicos y patológicos independientes de supervivencia al momento del diagnóstico mediante análisis multivariado.

Determinar la supervivencia global.

Conocer la distribución de grupos de riesgo en la población de estudio.

### Diseño del estudio, tamaño de la muestra, análisis y métodos estadísticos de los datos

Estudio de cohorte, retrospectivo, analítico, de pacientes con el diagnóstico de carcinoma epidermoide primario de piel del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2020. Se realizó una búsqueda en el registro de neoplasias malignas del Departamento de Patología del instituto, se incluirán todos los pacientes mayores de 18 años, de ambos géneros, con diagnóstico de carcinoma epidermoide primario de piel sin tratamiento previo, con cualquier intervención terapéutica realizada en el instituto. Las características histopatológicas no registradas en los reportes se buscaron intencionadamente con la asesoría de un patólogo del Departamento de Patología del Instituto. Se excluyeron a los pacientes con histología diferente a carcinoma epidermoide primario de piel o quienes no tengan expediente clínico (sólo material de revisión en el Departamento de Patología). Se eliminaron a los pacientes sin información clínica completa al momento del diagnóstico o sin seguimiento en el instituto. En caso de pérdida de seguimiento, se intentó localizar telefónicamente al paciente o sus familiares para conocer su estado actual o causa de muerte. La información demográfica y clínica relevante se obtuvo de la revisión sistemática del expediente clínico, exploración física, características dermatoscópicas al momento de la

consulta, estudios de laboratorio y gabinete. Se realizó el seguimiento clínico y elaboración de base de datos. Las variables de potencial pronóstico se registraron de manera basal en la fecha de diagnóstico y hasta 30 días previos a dicha fecha. El tiempo de seguimiento fue desde la fecha de diagnóstico clínico hasta su última consulta pacientes vivos o hasta la fecha de defunción.

Se utilizó estadística descriptiva para variables clínicas e histológicas. Mediante análisis univariado, se investigó la asociación de las diferentes variables categóricas presentes de manera basal con el desenlace tiempo-evento. Se seleccionaron como posibles factores pronósticos aquellas variables que muestren diferencias estadísticamente significativas en respuesta completa, respuesta parcial, supervivencia global o supervivencia libre de recurrencia entre sus categorías. Las diferencias fueron evaluadas por la prueba de Log-rank. Se consideró estadísticamente significativa una  $P < 0.05$ .

Se definió supervivencia global como el tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico histológico hasta la fecha de muerte por cáncer o última visita de seguimiento en pacientes vivos. Se definió supervivencia libre de recurrencia como el tiempo transcurrido desde el tratamiento con intención curativa hasta la fecha con evidencia de enfermedad clínico-patológica o en estudios de imagen realizados como parte del seguimiento. Se estimó tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de recurrencia como por el método de Kaplan y Meier. Mediante análisis univariado, se investigó la asociación de las diferentes variables categóricas presentes de manera basal con el desenlace tiempo-evento. Se consideró estadísticamente significativa una  $P < 0.05$ .

El programa utilizado fue IBM SPSS Versión 25.

### **Materiales y métodos**

Se realizó una búsqueda en el registro de neoplasias malignas del Departamento de Patología del INCMNSZ y en el Índice de fotografías del Departamento de Dermatología. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide primario de piel

atendidos en el INCMNSZ durante el periodo de 2003 a 2020. La información demográfica y clínica relevante se obtuvo de la revisión sistemática del expediente clínico. Las características histopatológicas no registradas en los reportes, se buscaron intencionadamente con la asesoría de un patólogo del Departamento de Patología del Instituto. Para evaluar el grado de alopecia con patrón se revisó el archivo de fotografías del departamento y se utilizó la escala de Sinclair modificada en hombres y la escala de Sinclair en mujeres.

#### Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años referidos a la consulta de dermatología por carcinoma epidermoide primario de piel durante el periodo de estudio.

Diagnóstico realizado en el instituto durante el periodo de interés.

Ambos géneros.

Cualquier intervención terapéutica posterior al diagnóstico.

#### Criterios de exclusión

Pacientes con tratamiento tópico, intralesional o sistémico activo previo al diagnóstico.

Pacientes con histología diferente a carcinoma epidermoide.

Pacientes sin expediente clínico (sólo material de revisión en el Departamento de Patología).

Pacientes sin información clínica completa al momento del diagnóstico o sin seguimiento en el instituto.

#### Tiempo de seguimiento

Desde la fecha de diagnóstico histológico hasta la fecha de defunción por cáncer o última visita en pacientes vivos. En caso de pérdida de seguimiento, el paciente se localizó telefónicamente para conocer su estado actual o causa de muerte.

## Financiamiento

No se generaron costos para los pacientes o para el Instituto.

## Consideraciones éticas

Debido al diseño del estudio no fue posible obtener los consentimientos informados de los pacientes incluidos en este proyecto; sin embargo, la información recolectada de los expedientes clínicos se mantuvo en anonimato, se incluyó el número de registro, quirúrgico e iniciales. No se generaron molestias o riesgos para los pacientes. La revisión del material histopatológico se hizo en muestras previamente obtenidas como parte del diagnóstico inicial de los pacientes. No se solicitaron nuevas biopsias o muestras de laboratorio para los fines de este estudio. No habrá beneficio directo para los pacientes dada la naturaleza retrospectiva del estudio. Los beneficios indirectos esperados incluyen el mejor entendimiento de las características clínicas e histopatológicas en nuestro medio. El Protocolo de Investigación Clínica fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del INCMNSZ, clave DER-3859-21-22-1.

## Resultados

### Resultados demográficos

De manera inicial se identificaron 576 carcinomas epidermoides primarios de piel durante el periodo de estudio, de los cuales se analizaron 106 tumores en 59 pacientes con carcinoma epidermoide primario de piel en topografía del piel cabelluda y orejas. En la Tabla 1 se presentan las características basales de la cohorte, no hubo diferencias estadísticamente significativas para estas variables demográficas entre una topografía y otra.

De los 59 pacientes, 15 (25%) fueron mujeres y 44 (75%) fueron hombres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 74 años (rango 45-94 años). Cuarenta y siete tumores fueron sincrónicos (44.3%) y 63 (59.4%) tumores fueron metacrónicos. Quince pacientes (25%) tuvieron antecedente de inmunosupresión, 8 de estos pacientes tenían antecedente de trasplante renal y 2 tenían antecedente de lupus eritematoso sistémico. Ningún paciente tuvo algún síndrome de predisposición a cáncer. Ninguno recibió radioterapia previa ni tuvo antecedente de inflamación local crónica como úlcera. Solamente 8 tumores (7.5%) se presentaron con síntomas neurológicos al diagnóstico.

De acuerdo con la localización anatómica del tumor primario, los principales sitios fueron: piel cabelluda (n=59, 55.7%), hélix (n=32, 30.2%) y preauricular (n=9, 8.5%). El diámetro promedio fue de 13.4 mm (rango 2-51 mm) y el tiempo de evolución hasta el diagnóstico fue de 8 meses.

### Etapificación

La mayoría de los tumores de toda la cohorte se presentaron como in situ (n=40, 37.3%), seguidos de EC I (n=38, 35.8%), EC II (n=7, 6.6%), EC III (n=18, 17%) y EC IV (n=3, 2.8%). Acerca de la estratificación de riesgo, 40 tumores (37.7%) se consideraron de alto riesgo y

26 (24.5%) de muy alto riesgo. Por la localización escogida ningún tumor se encuentra en la categoría de bajo riesgo.

### **Resultados histológicos**

De los tumores invasores, el 92.4% (n=61) de los tumores fueron carcinomas epidermoides de bajo grado (bien-moderadamente diferenciado), y 7.5% fueron carcinomas de alto grado (pobrementemente diferenciado), no hubo diferencia significativa por topografía. En 10% (n=7) de los casos se identificó algún subtipo histológico de alto riesgo, el subtipo acantolítico fue el más frecuente (n=5), seguido del adenoescamoso (n=2) e infundibuloquístico (n=2). La mediana de profundidad fue de 2.3 mm (rango 0.1-12 mm), para toda la cohorte, pero tuvo algunas diferencias estadísticamente significativas en cuanto a profundidad y Clark según la topografía, siendo de 2.6 mm y IV vs 1.8 mm y V en piel cabelluda y oreja, respectivamente. Hasta en el 25.8% (n=10) de los tumores sometidos a resección quirúrgica, se identificó invasión perineural, mientras que en 7.7% de los casos se identificó invasión linfovascular.

En la cohorte global, el 97.1% (n=103) de los tumores tuvieron resección quirúrgica del tumor primario, solamente tres tumores recibieron radioterapia o quimiorradioterapia definitiva por considerarse localmente avanzados irsecables, uno de estos pacientes presentó un tumor localizado en el hélix derecho que igualmente recibió radioterapia definitiva. El 15% de los casos tuvo alguna complicación post quirúrgica, la más frecuente fue úlcera crónica en 14 pacientes, 1 parálisis facial transitoria y 1 infección de herida quirúrgica; en el caso de las úlceras crónicas se tiene registro de 3 pacientes que fueron tratados con parches de hidrocoloide, del resto con curaciones convencionales y petrolato puro. Seis pacientes recibieron radioterapia adyuvante, la principal indicación fue invasión perineural. En la Tabla4 se muestra el tratamiento por estratificación de riesgo. No se realizó ganglio centinela en ningún caso.

### **Sobrevida**

En el último seguimiento, 7 pacientes habían muerto (11.86%), pero solamente 2 fueron



muerdes cáncer específica. En la Figura1 se muestra la supervivencia global y en la Figura2 se muestra por topografía, la mediana de supervivencia para toda la cohorte no se alcanzó, pero la media fue de 139.7 meses. No se encontró diferencia en supervivencia por topografía ( $p=0.61$ ), pero sí por estratificación de riesgo independientemente de la localización, para los tumores in situ fue de 131.6 meses, para los tumores de alto riesgo de 153.8 meses y aquellos de muy alto riesgo de 56.76 meses ( $p<0.0001$ ). Por el bajo número de eventos de muerte por la enfermedad no fue posible encontrar diferencias significativas en supervivencia para cada subtipo histológico o entre los pacientes que recibieron y los que no recibieron radioterapia adyuvante. Se documentaron 4 recurrencias, la curva de supervivencia libre de recurrencia se muestra en la Figura4.

## DISCUSIÓN

El cáncer de piel es una enfermedad heterogénea en su comportamiento clínico. El pronóstico depende de la etapa clínica al diagnóstico, de la topografía y de las características histológicas.

En este estudio se analizaron las características clínicas e histopatológicas de 106 tumores en 59 pacientes con carcinoma epidermoide de piel. La distribución por género y edad de presentación son similares, con una mediana de edad de 74 años y predominio del género masculino. Así mismo llama la atención la alta incidencia de tumores sincrónicos y metacrónicos, lo que sugiere que la exploración física completa, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos es imperativa.

La prevalencia de carcinomas de alto grado (pobrementemente diferenciado) para los tumores invasores fue de 7.5%, lo cual se encuentra dentro del rango reportado en otras series de ~10%(18). Sin embargo, hasta el 10% de los tumores presentaron algún subtipo histológico de alto riesgo, dentro de los cuales el más frecuente fue el acantolítico, a diferencia de la literatura en la cual se menciona como un subtipo raro (19). Cabe destacar que los cinco tumores con esta histología hasta el último seguimiento no tuvieron recurrencia o metástasis, y que estudios más recientes postulan que la presencia de acantolisis en carcinoma epidermoide no confiere necesariamente un comportamiento más agresivo, un hallazgo que puede categorizar a un tumor como de alto riesgo(20).

La incidencia de metástasis ganglionares varía ampliamente de una serie a otra, ya que como se ha mencionado su indicación no siempre es clara y ha cambiado a lo largo del tiempo, en esta revisión no se realizó ningún procedimiento de ganglio centinela. Hasta el último seguimiento ninguno tuvo recurrencia ganglionar.

La prevalencia de invasión linfovascular y perineural fue de 7.7% y 25.8%, respectivamente; en la literatura se reportan prevalencias muy variables de ambas sin embargo no suelen ser tan altas. En una serie de casos de 10,707 tumores solamente 78 (0.72%) tuvieron invasión

linfovascular(21). Cabe destacar que estos casos tienen mayores tasas de metástasis y muerte cáncer específica, y fue solo hasta este año que se incluyó dentro de los factores de riesgo patológicos en guías de tratamiento.

La invasión perineural es un factor de riesgo bien conocido para recurrencia local, metástasis y muerte cáncer específica, muy parecido a este estudio, se ha reportado en el 14-16 % de los carcinomas epidermoides primarios de piel en cabeza y cuello(22). En esta cohorte solamente 4 pacientes tuvieron síntomas neurológicos antes del diagnóstico (dolor). Recientemente se realizó una revisión sistemática, incluyendo 241 pacientes con invasión perineural clínica y 381 pacientes con invasión perineural incidental. Se documentó que los riesgos de recurrencia local y muerte fueron significativamente más altos en pacientes con invasión perineural presente, sin embargo, los riesgos de metástasis ganglionar y metástasis a distancia no difirieron significativamente según la clasificación de la IPN(23).

Cabe mencionar que la mitad de los pacientes fueron inmunosuprimidos por el tipo de pacientes que se atienden en este centro de tercer nivel, de este tipo de pacientes la mayoría fueron trasplantados renales. El seguimiento estrecho que se lleva a cabo en pacientes trasplantados pudiera explicar por qué la mayoría de los tumores fueron in situ.

La piel cabelluda está altamente vascularizada, en ella las estructuras foliculares penetran profundamente en la dermis y tiene alta exposición solar, sin embargo hasta el momento no había estudios formales que la relacionen con CEC en estas localizaciones. El daño actínico combinado con la alopecia androgenética pueden explicar el riesgo aumentado en los hombres comparado con las mujeres. Es habitual encontrar ulceración y metástasis ganglionares al diagnóstico (16.6%), este retraso en el diagnóstico puede ser consecuencia de la densidad de unidades foliculares y de ser pelo terminal lo cual no hace menos notorio. En nuestra cohorte todos los pacientes tuvieron algún grado de alopecia, siendo más prevalente y de mayor severidad para aquellos pacientes con tumores localizados en la piel cabelluda ( $p=0.001$ ). Esto es importante ya que normalmente no se hace énfasis en la fotoprotección de la piel cabelluda y las orejas. Algunos estudios han postulado que hay

discordancia entre el grado de diferenciación y el comportamiento biológico, lo cual es compatible solamente con el caso del tumor irresecable en el vértex cuya histología fue de bajo grado. En esta localización la tasa de curación con tratamiento quirúrgico convencional es del 86% vs 66% con radioterapia definitiva(24). Se ha comparado con otras topografías como labio/oreja y la región pretibial, encontrando un riesgo de metástasis de 9.1%, 9.1% y 0% respectivamente, por lo cual se ha considerado zona de alto riesgo(25). Por otra parte, en nuestro estudio además no hubo diferencia en el porcentaje de tumores invasores en piel cabelluda vs oreja, aunque la mediana de profundidad fue mayor en tumores de piel cabelluda que en la oreja (3 mm vs 1.8 mm,  $p=0.02$ ), el Clark fue más alto en la oreja, esto se puede explicar fácilmente por el espesor de la piel en la oreja y la cercanía con el cartílago.

Actualmente, la cirugía es el tratamiento con mayor tasa de curación y debe recomendarse a todos los pacientes en los que se estime una resección completa. Aunque la mediana de supervivencia no se alcanzó para la cohorte y no hubo diferencias significativas por topografía, sí se pudo observar diferencia por estratificación de riesgo. Por último, estas diferencias claras por localización podrían incentivar a proponer una nueva clasificación TNM para cada área. Debemos motivar el uso de fotoprotección física y con protectores solares en nuestra población, además se podría sugerir la valoración dermatológica pretrasplante.

## CONCLUSIONES

A pesar de que nuestro estudio está limitado por los sesgos inherentes de los estudios retrospectivos, demuestra un panorama general de un grupo heterogéneo de neoplasias. Sin embargo, nos permitió identificar una serie de factores pronósticos clínicamente relevantes los cuales pueden utilizarse para estratificar a los pacientes y su manejo. Estos datos deben de interpretarse en el contexto específico de la población atendida en el Instituto. El desarrollo de registros de tumores y bases de datos ayudan a identificar subgrupos de pacientes con mayor riesgo de recurrencia o progresión de la enfermedad que se beneficien de programas de seguimiento estrechos y tratamiento agresivo. El mejor entendimiento del comportamiento biológico de los tumores en esta topografía favorece una mejor planeación de estudios prospectivos y podría incentivar a proponer una nueva clasificación TNM. Actualmente, la cirugía es el tratamiento con mayor tasa de curación y debe recomendarse a todos los pacientes en los que se estime una resección completa. Debemos motivar el uso de fotoprotección física y con protectores solares en nuestra población, además se podría sugerir la valoración dermatológica pretrasplante.

## REFERENCIAS

1. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the us population, 2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151(10):1081–6.
2. Alfaro-Sánchez A, García-Hidalgo L, Casados-Vergara R, Rodríguez-Cabral R, Piña-Osuna AK, Sánchez-Ramos A. Cáncer de piel. Epidemiología y variedades histológicas, estudio de cinco años en el noreste de México. *Dermatol Rev Mex.* 2016;60(2):106–13.
3. Nccn. Squamous cell skin cancer Version 1.2016. MedlinePlus Medical Encyclopedia. 2016;
4. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. 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* [Internet]. 1992 [cited 2022 Jun 16];26(6):976–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1607418/>
5. González A, Etchichury D, Rivero JM, Adamo L. Squamous cell carcinoma of the external ear: 170 cases treated with Mohs surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Jun 16];74(11):2999–3007. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33967017/>
6. Mo J, Miller CJ, Karakousis G, Keele L, Cohen J, Krouse RS. The scalp is a high-risk site for cutaneous squamous cell carcinoma metastasis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Aug 31];84(6):1742–4. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/32950553/>
7. Kadakia S, Ducic Y, Marra D, Chan D, Saman M, Sawhney R, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp in the immunocompromised patient: review of 53 cases. *Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Aug 31];20(2):171–5. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/26780196/>
8. Clark RR, Soutar DS. Lymph node metastases from auricular squamous cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2008 Oct [cited 2022 Jun 16];61(10):1140–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18675609/>
9. Bibee K, Swartz A, Sridharan S, Kurten CHL, Wessel CB, Skinner H, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma in the organ transplant recipient. *Oral Oncol.* 2020;103(November 2019):104562.
10. Wehner MR, Chren MM, Nameth D, Choudhry A, Gaskins M, Nead KT, et al. International prevalence of indoor tanning a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2014;150(4):390–400.
11. Harwood CA, Toland AE, Proby CM, Euvrard S, Hofbauer GFL, Tommasino M, et al. The pathogenesis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *British Journal of Dermatology.* 2017;177(5):1217–24.
12. Inman GJ, Wang J, Nagano A, Alexandrov LB, Purdie KJ, Taylor RG, et al. The genomic landscape of cutaneous SCC reveals drivers and a novel azathioprine associated mutational signature. *Nat Commun.* 2018;9(1).

13. Ming M, Zhao B, Qiang L, He YY. Effect of immunosuppressants tacrolimus and mycophenolate mofetil on the keratinocyte UVB response. *Photochem Photobiol.* 2015;91(1):242–7.
14. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2008;9(8):713–20.
15. Verma I, Madke B, Singh A, Choudhary S. A Clinico-trichological Study of Female Androgenetic Alopecia. *Int J Trichology* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Jul 26];13(6):9–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34934295/>
16. Sinclair R, Torkamani N, Jones L. Androgenetic alopecia: new insights into the pathogenesis and mechanism of hair loss. *F1000Research* 2015 4:585 [Internet]. 2015 Aug 19 [cited 2022 Jul 26];4:585. Available from: <https://f1000research.com/articles/4-585>
17. Kerkemeyer KL, Poa JE, Trindade de Carvalho L, Eisman S, Imperial IC, Sinclair RD, et al. Development and initial validation of a modified Sinclair scale for female pattern hair loss in men. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Jul 26];86(6):1406–8. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962221011026/fulltext>
18. Kiely J, Kostusiak M, Bloom O, Roshan A. Poorly differentiated cutaneous squamous cell carcinomas have high incomplete excision rates with UK minimum recommended pre-determined surgical margins. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jul 3];73(1):43–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31473117/>
19. Sankalp S, Niharika B, Abhishek P, Divya S, Priyanka B. Acantholytic squamous cell carcinoma of the scalp in an elderly patient treated with radical radiotherapy. *Journal of Cancer Research and Practice.* 2018 Dec 1;5(4):165–8.
20. Kiely J, Kostusiak M, Bloom O, Roshan A. Poorly differentiated cutaneous squamous cell carcinomas have high incomplete excision rates with UK minimum recommended pre-determined surgical margins. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jul 3];73(1):43–52. Available from: <http://www.jprasurg.com/article/S1748681519303183/fulltext>
21. Kus KJB, Murad F, Smile TD, Chang M, Ashrafzadeh S, Zhou G, et al. Higher metastasis and death rates in cutaneous squamous cell carcinomas with lymphovascular invasion. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Jul 4];86(4):766–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34774657/>
22. Eviston TJ, Minaei E, Mueller SA, Ahmadi N, Ashford B, Clark JR, et al. Gene expression profiling of perineural invasion in head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Scientific Reports* 2021 11:1 [Internet]. 2021 Jun 23 [cited 2022 Jul 4];11(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-92335-4>
23. Karia PS, Morgan FC, Ruiz ES, Schmults CD. Clinical and Incidental Perineural Invasion of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of Outcomes Data. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Jul 4];153(8):781. Available from: </pmc/articles/PMC5657475/>

24. Mo JB, Miller CJ, Karakousis G, Keele L, Cohen J do, Krouse RS. The scalp is a high-risk site for cutaneous squamous cell carcinoma metastasis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 6];84:1742–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.108>
25. Handler MZ, Goldberg DJ. Cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp extending to the skull: A case report and review of the literature. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Apr 1;17(2):232–4.



ANEXOS

**Tabla1. Características basales**

Característica	Oreja (n=47)		Piel cabelluda (n=59)		Total (n=106)		p
	Tumores	%	Tumores	%	Tumores	%	
<b>Edad</b>							
<b>Mediana</b>	73.3 (45-94)	-	76.2 (50-96)	-	74.9 (45-96)	-	
<b>Sexo</b>							
Masculino	39	83%	50	84.7%	89	84%	0.5
Femenino	8	17%	9	15.3%	17	16%	
<b>Sincrónico</b>							
Sí	24	51.1%	23	39%	47	44.3%	0.14
<b>Metacrónico</b>							
Sí	29	61.7%	34	57.6%	63	59.4%	0.41
<b>S. neurológicos</b>							
Sí	4	8.5%	4	6.8%	8	7.5%	0.5
<b>Inmunosupresión</b>							
Sí	15	31.9%	16	27.1%	31	29.2%	0.37
<b>Sitio</b>							
Preauricular	9	19.1%	-	-	9	8.5%	
Hélix	32	68.1%	-	-	32	30.2%	
Antihélix	1	2.1%	-	-	1	0.9%	
Retroauricular	3	6.4%	-	-	3	2.8%	
Trago	2	4.3%	-	-	2	1.9%	
Piel cabelluda	-	-	59	100%	59	55.7%	
<b>Invasor</b>							
Sí	26	55.3%	40	67.8%	66	62.3%	0.13
<b>Evolución (meses)</b>							
Mediana	9.4 (1-36)		10.3 (1-60)		8 (1-60)		0.7
<b>Alopecia</b>							
<b>No</b>	0	0%	0	0%	0	0%	0.001
<b>I</b>	9	19.10%	1	1.7%	10	9.4%	
<b>II</b>	2	4.3%	1	1.7%	3	2.8%	
<b>III</b>	2	4.3%	3	5.1%	5	4.7%	
<b>IV</b>	10	21.3%	9	15.3%	19	17.9%	
<b>V</b>	10	21.3%	36	61%	46	43.4%	

**Tabla2. Etapificación por topografía**

	Oreja (n=47)		Piel cabelluda (n=59)		Total (n=106)	
	Tumores	%	Tumores	%	Tumores	%
<b>Etapificación</b>						
In situ	21	44.7%	19	32.2%	40	37.3%
I	14	29.4%	24	40.7%	38	35.8%
II	0	0%	7	11.9%	7	6.6%
III	11	23.4%	7	11.9%	18	17%
IV	1	2.1%	2	3.4%	3	2.8%
<b>Riesgo</b>						
Alto	13	27.7%	27	45.8%	40	37.7%
Muy alto	13	27.7%	13	22%	26	24.5%

**Tabla3. Características histológicas**

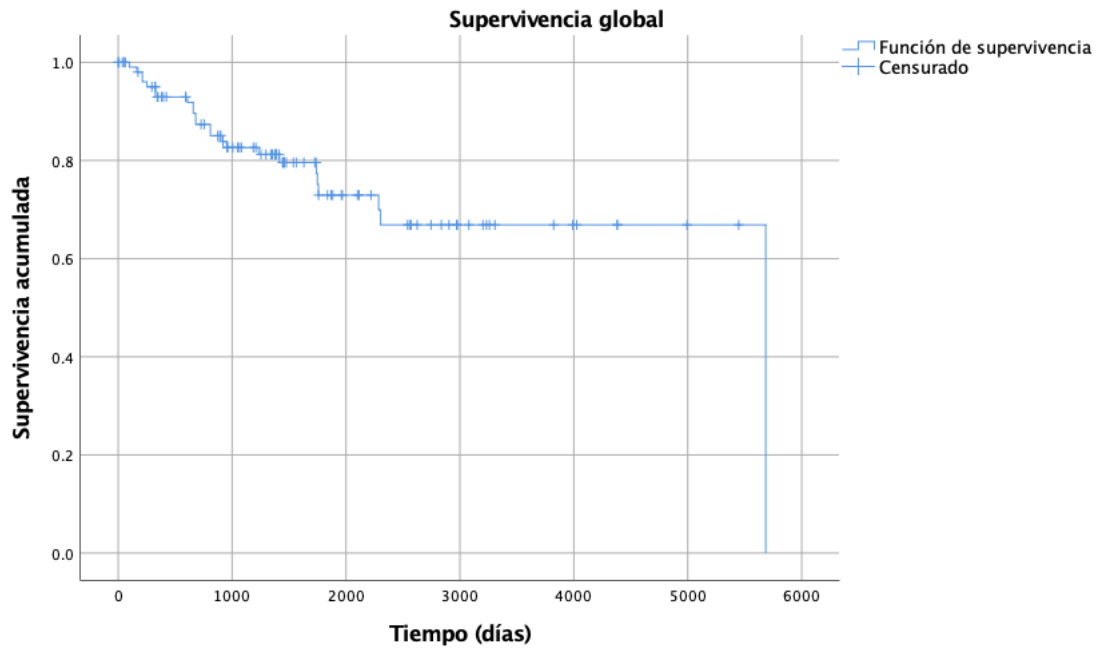
Característica	Oreja (n=47)		Piel cabelluda (n=59)		Total (n=106)		p
	Tumores	%	Tumores	%	Tumores	%	
<b>Diferenciación</b>							
Bien	8	17%	11	18.6%	19	17.9%	0.6
Moderado	14	29.8%	28	47.5%	42	39.6%	
Poco	4	8.5%	0	0%	4	3.8%	
<b>Subtipo histológico</b>							
Acantolítico	3	6.4%	2	3.4%	5	4.7%	0.6
Queratoacantoma	1	2.1%	2	3.4%	3	2.8%	0.5
Adenoescamoso	2	4.3%	0	0%	2	1.9%	0.1
Infundibuloquístico	2	4.3%	0	0%	2	1.9%	0.1
Células claras	0	0%	2	3.4%	2	1.9%	0.5
Sarcomatoide	1	2.1%	1	1.7%	2	1.9%	0.6
<b>Profundidad (mm)</b>	1.8	-	3	-	2.6	-	
Mediana	0.1-9	-	1.3-12	-	0.1-12	-	0.02
Rango							
<b>Clark</b>							
II	0	0%	2	13.3%	2	5.1%	0.01
III	7	29.2%	3	20%	10	25.8%	
IV	6	25%	7	46.7%	13	33.3%	
V	11	65.8%	3	20%	14	35.8%	
<b>Invasiones</b>							
<b>ILV</b>							
Si	2	8.3%	1	6.6%	3	7.7%	0.5
<b>IPN</b>							
Sí	6	25%	4	26.6%	10	25.8%	0.7

ILV: invasión linfovascular, IPN: invasión perineural

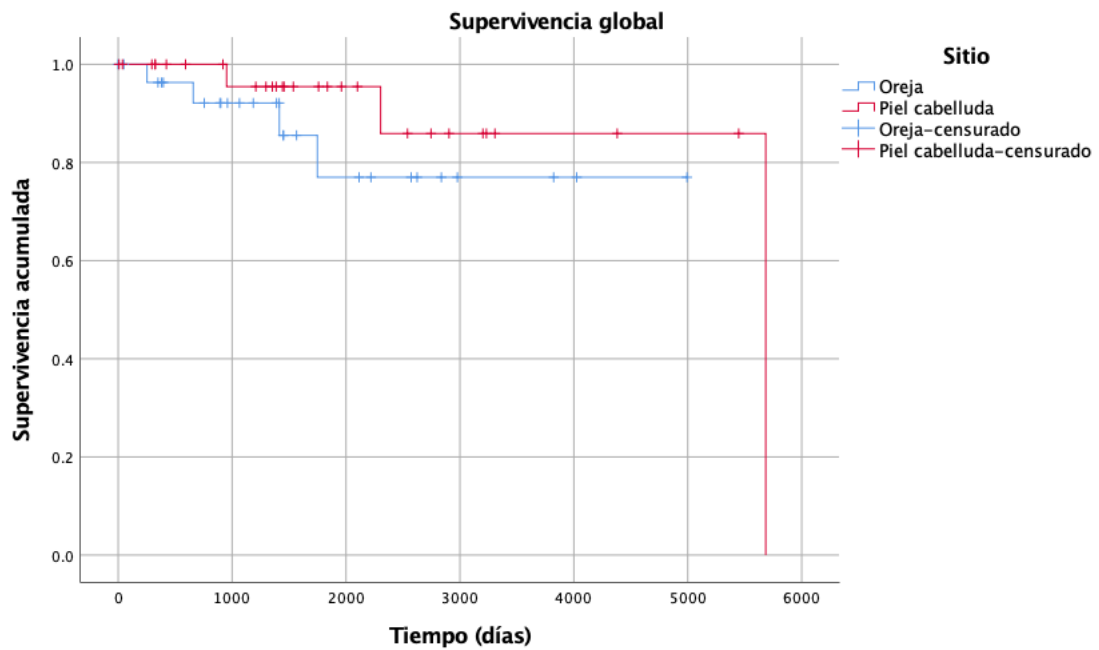
**Tabla4. Tratamiento por estratificación de riesgo**

<b>Tratamiento</b>	<b>Alto riesgo (n=40)</b>	<b>Muy alto riesgo (n=26)</b>
<b>Cirugía</b>	40 (100%)	23 (88.4%)
<b>Radioterapia adyuvante</b>	0	6 (23%)
<b>Radioterapia definitiva</b>	0	1 (3.8%)
<b>Quimiorradioterapia definitiva</b>	0	2 (7.6%)

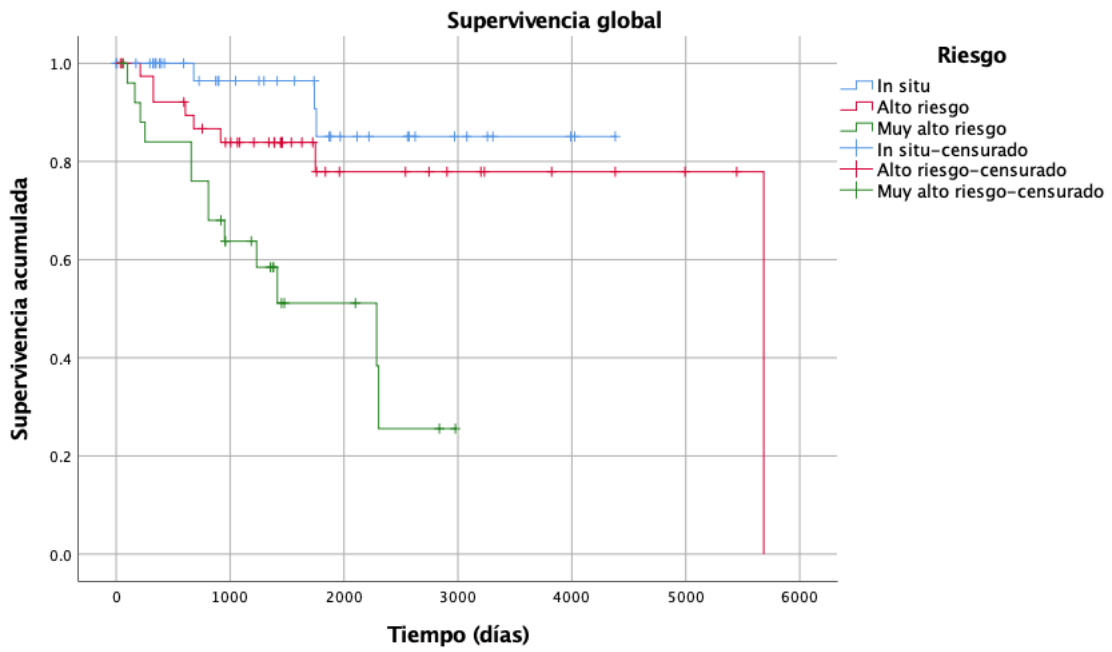
**Figura1. Supervivencia global**



**Figura2. Supervivencia global por topografía**



**Figura3. Supervivencia global por estratificación de riesgo**



**Figura4. Supervivencia libre de recurrencia**

