

CAPÍTULO

2.4

Carcinoma de células escamosas

Alicia Galindo Ferreiro, Victoria Eugenia Marqués Fernández,
Elvira Martínez Fernández

DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma epidermoide cutáneo o carcinoma de células escamosas de la piel (cSCC) es un tumor maligno cutáneo derivado de la proliferación de queratinocitos en la epidermis. Presenta una alta capacidad de generar metástasis linfáticas y a distancia (1).

Es el segundo tumor maligno más frecuente de la piel y región periocular (2). La epidemiología del cSCC palpebral difiere según países (3-6). En España disponemos tan sólo de un estudio de cSCC periocular con 5,35 casos/año (7).

La incidencia del cSCC está aumentando, siendo mayor, a más edad. En España no hay diferencias en cuanto a la distribución por sexos (7). Sin embargo, en Irlanda e Inglaterra la prevalencia parece ser mayor en varones (3,4).

PATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO

La expansión de p53 en la epidermis se correlaciona con la exposición y daño solar encontrándose aumentado en la queratosis actínica (QA) y cSCC (8). Se han descrito también mutaciones secundarias en los genes CDKN2A, NOTCH1-2, KMT2C, KMT2D, TET2 y receptores del factor de crecimiento transformador beta (TGFB).

Entre los factores de riesgo que favorecen el cSCC, se encuentran:

- Radiación ultravioleta (1,2), especialmente la B (9).
- Enfermedad de Bowen o carcinoma escamoso *in situ*, la queratosis actínica (QA), o procesos inflamatorios de la piel, como dermatitis crónica, cicatrices o quemaduras, xeroderma pigmentosum, la epidermólisis bullosa, el albinismo cutáneo,

la anemia de Fanconi y los síndromes de Lynch y Muir Torre (10).

- Fototipo Fitzpatrick 1 o 2.
- Inmunosupresión, especialmente en pacientes trasplantados o con infección por VIH y virus del papiloma humano (2).
- Fármacos inhibidores de BRAF o vismodegib, tabaco o dieta rica en grasa (2).

CLINICA

Las localizaciones periorcarias más frecuentes del cSCC son el párpado inferior y el canto interno (11). Aparecen como nódulos o placas eritematosas sobre elevados con áreas de descamación, induración, queratinización y en ocasiones pueden aparecer extensas áreas con lesiones ulceradas (fig. 1).

A diferencia del queratoacantoma se caracteriza por un rápido crecimiento, como un nódulo solitario en forma de cúpula con queratina (12).

Se debe descartar los síntomas de invasión neural (IPN) (parestias, dolor, anestesia, entumecimiento y/o disfunción motora) (13). La IPN se presenta entre el 4,3 al 25% de los casos (17). En fases iniciales la IPN hasta el 60% de los pacientes son asintomáticos (16).

DIAGNÓSTICO

Clasificación

1. Clasificación según extensión (fig. 2)(17):
 - Carcinoma *in situ* (Enfermedad de Bowen): las células infiltrativas no sobrepasan la membrana basal.

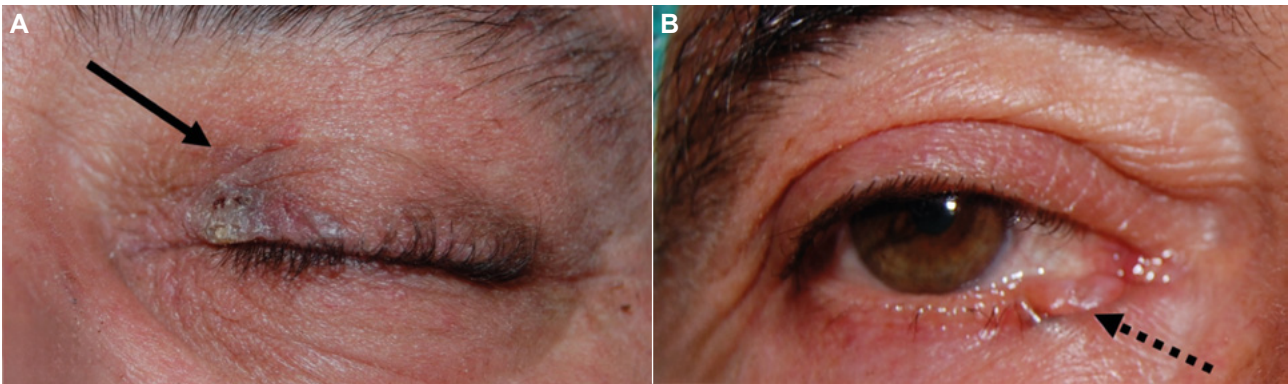


Fig. 1: Composición de fotos clínicas de carcinoma escamoso periocular (cSCC). **A.** Lesión queratósica actínica en párpado superior tercio nasal compatible con queratosis actínica (QA) (flecha). **B.** Lesion nodular perlada, con vascularización en el interior con destrucción de lamela anterior y pestañas compatible con carcinoma cutáneo escamoso (cSCC) (flecha discontinua).

- cSCC invasivo: la mayoría progresan desde una QA. Las células infiltrativas sobrepasan la membrana basal hacia la dermis (fig. 1A). En estadios mas avanzados aparecen nidos de células epiteliales atípicas en la dermis que en ocasiones se acompaña de un infiltrado inflamatorio.

- Primarios: es el más frecuente, no metastásico:

- › Bajo riesgo, clínicamente bien definidos con un diámetro de menos de 2 cm.

- › Alto riesgo, incluyen factores clínicos (diámetro del tumor >2 cm, sitios de alto riesgo), histológicos (grosor >6 mm o invasión más allá de la grasa subcutánea, IPN, mal diferenciado, desmoplasia) y criterios relacionados con el paciente (inmunosupresión).

- Avanzado.

- › Localmente avanzado (lacSCC): sin metástasis a distancia con posibilidad de múltiples recurrencias, gran extensión, erosión o invasión ósea,

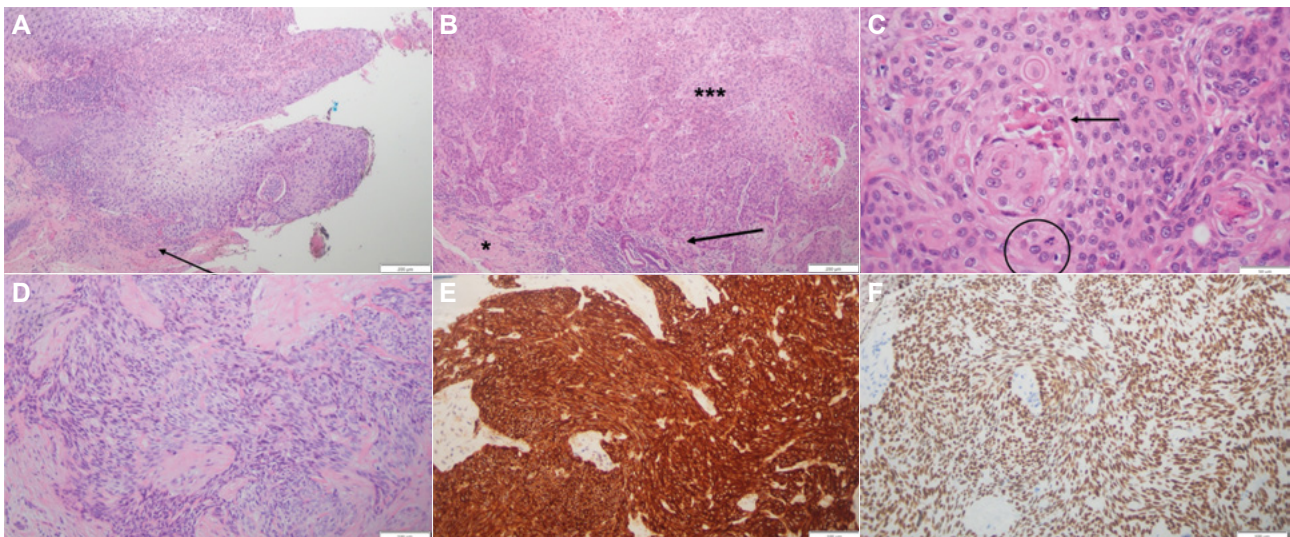


Fig. 2: Composición de fotografías de cortes histológicos de carcinoma cutáneo escamoso (cSCC). **A.** Ca. Epidermoide microinfiltrante sobre queratosis actínica. Nido infiltrante atravesando la membrana basal (H&E 10x)(flecha). **B y C.** Ca. Epidermoide moderadamente diferenciado, **B.** Se observa células tumorales invadiendo la dermis (10x H&E)(flecha), *dermis, ***neoplasia. **C.** Células displásicas, con diferenciación escamosa: puentes intercelulares, perlas corneas (flecha) y queratinización individual. Figuras de mitosis fuera de la capa basal (40x H&E) (circulo). **D y F.** Ca. Epidermoide pobremente diferenciado. **D.** Células indiferenciadas con crecimiento difuso (20x H&E), **E y F.** Las células muestran positividad con marcadores inmunohistoquímicos de diferenciación escamosa. **E.** CK 5-6 Tinción citoplasmática y de membrana (20x). **F.** P40 con tinción nuclear (20x).

infiltración profunda del tejido subcutáneo con afectación de nervios y/o músculos. Son tumores que por su localización o extensión no pueden ser resecados de manera eficaz sin generar morbilidad.

› Metastáticos (mcSCC),: incluyen metástasis locorreionales (en tránsito o linfáticas) o a distancia. Las metástasis en tránsito se producen por diseminación a través de un vaso linfático a más de dos centímetros del tumor primario antes de llegar al ganglio linfático más cercano.

2. Clasificación histológica.

- Existen varios subtipos histológicos definidos por la OMS (18), entre ellas cabe destacar las variantes spindle-cell, adenoescamoso y de células claras como formas agresivas asociadas a peor pronóstico. En pacientes con radioterapia previa, la variante sarcomatoide es especialmente agresiva. La valoración subjetiva del grado de anaplasia en los nidos tumorales permite establecer una clasificación de diferenciación (18). Se distinguen 4 grupos (fig. 2);

I. Bien diferenciadas/grado 1, cuya histología recuerda a la epidermis sana.

II. Moderadamente diferenciado/grado 2: arquitectura más desestructurada donde la diferenciación escamosa epitelial es menos evidente, con pleomorfismo nuclear y citoplasmático pronunciado y mitosis numerosas.

III. Poco diferenciado/grado 3: difícil de distinguir la diferenciación escamosa.

IV. Indiferenciada/ grado 4, donde todas las células son anaplásicas y el diagnóstico se realiza por marcadores (antígeno de membrana epitelial, MNF116 , P40, citoqueratina 5-6) (8).

Estadaje

El sistema de estadaje más frecuente es el de la UICC (Union for International Cancer Control, 2017) y el AJCC(American joint committee on cancer, 8ª edición con TNM palpebral 2017, tabla 1 (19).

Imagen

Las más utilizadas son los ultrasonidos, la tomografía computerizada (TC), la resonancia magnética (RM) y/o la tomografía por emisión de positrones (PET). Están indicadas en cSCC de alto riesgo para evaluar la presencia de adenopatías sospechosas, extensión en profundidad, o IPN. La RM no es capaz de detectar la IPN microscópica y/o distinguirla de neuropatía por radioterapia. Así, ante RM negativas pero alta sospecha de IPN clínica está indicado realizar una biopsia (20).

Tabla 1. Clasificación TNM de carcinoma cutáneo escamoso de cabeza y cuello según la AJCC (American Joint Committee On Cancer)/UICC (Union for International Cancer Control) en su 8ª edición. Clasificación «T» para párpados según AJCC 7ª edición

T (Tumor primario)	N (Nódulos linfáticos regionales)	M (Metástasis)
TX tumor primario no identificado	N0 no existe afectación ganglionar	M0 no metástasis
T0 no evidencia de tumor primario	N1 un único nódulo linfático ipsilateral, 3 cm o menos sin afectación extranodal	M1 metástasis a distancia
Tis tumor in situ	N2a un único nódulo linfático ipsilateral, más de 3 cm y menos de 6 cm sin afectación extranodal	
T1 5 mm o menos de diámetro, no invade la placa tarsal	N2b afectación múltiples nódulos linfáticos, ninguno de más de 6 cm y sin afectación extranodal	
T2a entre 5 y 10 mm o con invasión tarsal	N2c afectación ganglionar contralateral o bilateral, ninguno de más de 6 cm y sin afectación extranodal	
T2b entre 10 y 20 mm o afectación palpebral de espesor completo	N3a nódulo linfático de más de 6 cm sin afectación extranodal	
T3a > 20 mm o extensión extrapalpebral	N3b uno o más nódulos linfáticos afectados con extensión extranodal	
T3b Imposible resecar sin pérdida del globo ocular o/y estructuras adyacentes		
T4 Irresecable		

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

QA, carcinoma basocelular, meloma amelanótico, metástasis cutáneas, carcinoma de Merckel y carcinoma sebáceo, queratosis seborreica inflamada, papiloma escamoso o chalazión.

TRATAMIENTO

Terapias locales

Se reserva para las QA o incluso para los cSCC in situ (21), aunque la zona periocular no son las preferidas (22).

1. Crioterapia. Se puede usar asociado a quimioterapia local con 5-FU y de Imiquimod (23).

2. Quimioterapia local.

- Imiquimod 5% Crema. Tres veces a la semana en días alternos, durante cuatro semanas, cuatro semanas sin tratamiento, se puede iniciar un segundo curso de tratamiento, si lesiones residuales (24).

- 5-fluorouracilo al 5%. 2 veces al día, 2 semanas (25).

- Gel de diclofenaco al 3%. 2 veces al día durante 4 meses, asociado o no a posterior crioterapia (26).

3. Terapia fotodinámica (TFD) con luz de día (22). Legrado suave y crema methyl 5-amino-levulinato (MAL) 30 minutos, después, la piel se expone a la luz solar durante 2,5-3 horas. El curso de tratamiento recomendado es 2 tratamientos con 1 a 3 semanas de diferencia, con 1 tratamiento repetido anualmente.

Cirugía escisional con estudio de márgenes

La escisión quirúrgica completa con control histopatológico de los márgenes de escisión, presenta una tasa de curación del 90% (27) (fig. 3).

1. Escisión convencional con estudio clínico libre de los márgenes del tumor seguido de una evaluación patológica postoperatoria de los márgenes de resección.

A pesar de que la evaluación intraoperatoria de la sección congelada de toda la muestra se ha informado como un procedimiento preciso, con una duración corta y una tasa de complicaciones baja podemos obtener falsos negativos (28), por lo que se requiere una confirmación adicional con cortes incluidos en parafina.

Los márgenes de escisión de seguridad deben adaptarse al riesgo de extensiones y recurrencias subclínicas (29). En los cSCC de bajo riesgo se ha logrado tasas de curación del 95% al 97% (30,31). Las guías proponen márgenes entre 4-6 mm (27). En cSCC alto riesgo, se recomienda un margen de 10 mm (32).

2. Cirugía controlada micrográficamente (MCS).

No existe ningún ensayo aleatorizado que compare Mohs u otras técnicas 3D con la escisión quirúrgica convencional para el cSCC.

Ganglio centinela

Se recomienda una ecografía de los ganglios linfáticos, en tumores con características de alto riesgo. La biopsia del ganglio centinela se ha utilizado, pero no hay evidencia concluyente de su valor pronóstico o terapéutico. En el caso de afectación de los ganglios linfáticos por cSCC, el tratamiento preferido es una disección de los ganglios linfáticos regionales. La disección electiva (profiláctica) de los ganglios linfáticos no es recomendado en el cSCC con ganglios linfáticos negativos (27).

Radioterapia (RT)

1. RT primaria definitiva.

Se recomienda para cSCC de alto riesgo, o en quienes la cirugía no es factible, está contraindicada o el paciente no quiere (27). La RT podría ser un buen control local y resultado cosmético, con la limitación del control del margen.

2. RT postoperatoria coadyuvante. Se debe considerar;

- Después de la extirpación quirúrgica del cSCC con márgenes positivos y donde no es posible la re-escisión.

- cSCC de alto riesgo, particularmente para tumores con PNI microscópico o clínico.

Tratamientos sistémicos

1. Coadyuvante.

No existen datos sólidos que respalden el uso de tratamiento sistémico adyuvante en el cSCC localizado después de la resección (33,34).

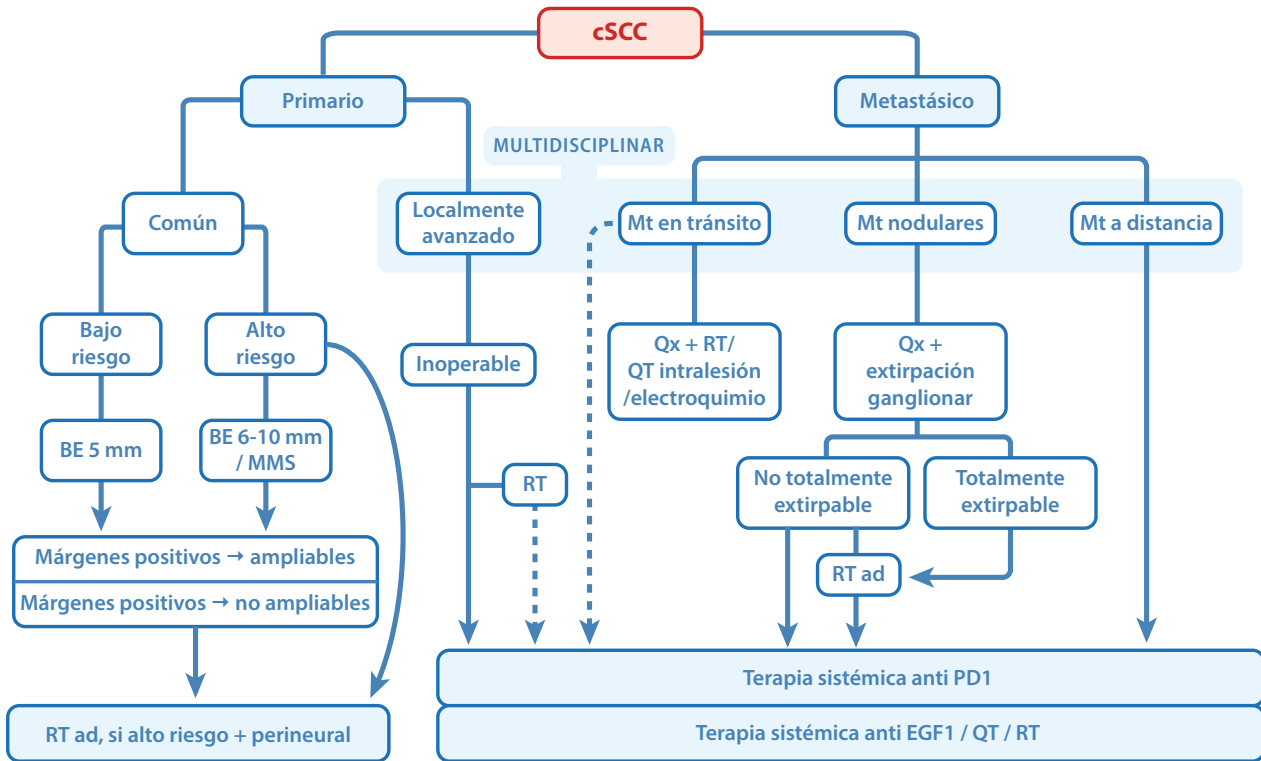


Fig. 3: Esquema de manejo del carcinoma escamoso cutáneo. Original sacado de Stratiago y cols. 2021. BE; biopsia escisional, RT; radioterapia, RTad; radioterapia adyuvante, QT; quimioterapia, Mt; Metástasis.

2. Aislado.

- Inmunoterapia.

Cemiplimab para pacientes que no son candidatos de cirugía curativa o radiación curativa. La dosis aprobada es de 350 mg de cemiplimab, cada 3 semanas, infusión intravenosa durante 30 min.

- Inhibidores de EGFR.

Los inhibidores de EGFR dirigidos disponibles incluyen inhibidores basados en anticuerpos del dominio extracelular de EGFR (cetuximab, panitumumab) e inhibidores de la tirosina quinasa de molécula pequeña, incluidos erlotinib, gefitinib y lapatinib (27).

- Quimioterapia.

Para el cSCC avanzado, como mono o poliquimioterapia (agentes de platino, 5-fluorouracilo, bleomicina, metotrexato, adriamicina, taxanos, capecitabina, doxorubicina, gemcitabina e ifosfamida) (27).

SEGUIMIENTO

Se recomienda un plan de seguimiento en la tabla 2.

Tabla 2: Esquema de seguimiento de pacientes con carcinoma escamoso

Factor de riesgo	Examen clínico	Radiología para ganglios no palpables
Bajo	c/6-12m x 5A	no
Alto	c/3-6m x 2A c/6-12m;3-5A y anual después	Eco c/3-6m x 2A
Local avanzado/metastásico	c/3m x5A c/6-12m después	Eco c/3-6m x 5ª y después c/6-12m TAC/RM/PET c/3-6m x 3a
Inmunosupresion	c/3-6m siempre	

Original sacado de Stratiago y cols. 2021 (27). A; años, x; por, m; meses

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Se recomienda la estratificación de SCC localizados utilizando el marco de referencia de la NCCN.
- La escisión quirúrgica con márgenes negativos es el objetivo.
- La radioterapia está indicada para cSCC inoperable o pacientes no aptos para cirugía.
- La terapia con anticuerpos anti-PD-1 es el tratamiento sistémico de primera línea para el SCC localmente avanzado o mcSCC.

BIBLIOGRAFÍA

5. Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17: 491-508.
6. Silverman N, Shinder R. What's new in eyelid tumors. *Asia-Pacific J Ophthalmol* 2017; 6: 143-152.
7. Quigley C, Deady S, Hughes E, et al. National incidence of eyelid cancer in Ireland (2005-2015). *Eye* 2019; 33: 1534-1539.
8. Wawrzynski J, Tudge I, Fitzgerald E, et al. Report on the incidence of squamous cell carcinomas affecting the eyelids in England over a 15-year period (2000-2014). *Br J Ophthalmol* 2018; 102: 1358-1361.
9. Tzoutzos K, Batistatou A, Kitsos G, et al. Retrospective clinicopathological study of 129 cancerous and 18 precancerous lesions of the eyelids in North-Western Greece. *Int Ophthalmol* 2016.
10. Asproudis I, Sotiropoulos G, Gartzios C, et al. Eyelid tumors at the university eye clinic of Ioannina, Greece: A 30-year retrospective study. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015; 22: 230-232.
11. Galindo-Ferreiro A, Sanchez-Tocino H, Diez-Montero C, et al. Primary periocular squamous cell carcinoma in central Spain: Factors related to recurrence. *Eur J Ophthalmol* 2022; 32: 2101-2107.
12. Patterson J. Tumors of the epidermis. In: *Weedon's Skin Pathology: Fourth Edition*; 2017.
13. Fu T, Aasi SZ, Hollmig ST. Management of High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *Curr Treat Options Oncol* 2016;17.
14. Nagarajan P, Asgari MM, Green AC, et al. Keratinocyte carcinomas : current concepts and future research priorities. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 2379-2391.
15. Faustina M, Diba R, Ahmadi MA, et al. Patterns of regional and distant metastasis in patients with eyelid and periocular squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 2004; 111: 1930-1932.
16. Savage JA, Maize JCS. Keratoacanthoma clinical behavior: a systematic review. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 422-429.
17. Clark TJE, Harris GJ. Management of periocular cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: a case series and literature review. *Orbit* 2022; 41: 34-43.
18. 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: 253-260.
19. Xu S, Sagiv O, Rubin ML, et al. Validation Study of the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, Staging System for Eyelid and Periocular Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137: 537-542.
20. Bowyer JD, Sullivan TJ, Whitehead KJ, et al. The management of perineural spread of squamous cell carcinoma to the ocular adnexae. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2003; 19: 275-281.
21. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer* 2020; 128: 60-82.
22. Elder DR, Massi D, Scolyer RA, Willemze R E. World Health Organization Classification of Skin Tumours. In: ; 2018: 4 edición. Volumen 11.
23. American Joint Committee on cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. Seventh edition. Springer-Verlag New York 2009.
24. Esmaeli B, Ahmadi MA, Gillenwater AM, et al. The role of supraorbital nerve biopsy in cutaneous malignancies of the periocular region. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2003; 19: 282-286.
25. Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis: Executive summary. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85: 945-955.
26. Nägeli MC, Ramelyte E, Dummer R. Cutaneous squamous cell carcinomas on special locations: perioral, periocular and genital area. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2019; 33: 21-24.
27. Bard JT, Kornmehl HA, Chang LK. Cryotherapy-Enhanced Chemowrap Treatment of Squamous Cell Carcinoma: A Case Series. *Cureus* 2021.
28. Attili SK, Ibbotson SH, Fleming C. Role of non-surgical therapies in the management of periocular basal cell carcinoma and squamous intra-epidermal carcinoma: A case series and review of the literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012; 28: 68-79.
29. Couch SM, Custer PL. Topical 5-fluorouracil for the treatment of periocular actinic keratosis and low-grade squamous malignancy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2012; 28: 181-183.
30. Batra R, Sundararajan S, Sandramouli S. Topical diclofenac gel for the management of periocular actinic keratosis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2012; 28: 1-3.
31. 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; 128: 83-102.
32. Moncrieff MD, Shah AK, Igali L, Garioch JJ. False-negative rate of intraoperative frozen section margin analysis for complex head and neck nonmelanoma skin cancer excisions. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40: 834-838.
33. Motaparthy K, Kapil JP, Velazquez EF. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants. *Adv Anat Pathol* 2017; 24: 171-194.
34. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 241-248.
35. Thomas DJ, King AR, Peat BG. Excision margins for non-melanotic skin cancer. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 57-63.
36. Stratigos A, Claus Garbe CL, Malvey J, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1989-2007.
37. Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG, et al. Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Versus Postoperative Radiotherapy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Randomized Phase III TROG 05.01 Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1275-1283.
38. Sahovaler A, Krishnan RJ, Yeh DH, et al. Outcomes of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the Head and Neck Region with Regional Lymph Node Metastasis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg* 2019; 145: 352-360.