

# Carcinoma epidermoide cutáneo: ¿alto o bajo riesgo?



**Elena González-Guerra**

Médico adjunto del Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.  
Profesora asociada de la Universidad Complutense de Madrid.

## RESUMEN

El carcinoma epidermoide cutáneo o carcinoma cutáneo de células escamosas es el segundo cáncer más común en el mundo, y la segunda causa de muerte por cáncer de piel después del melanoma. Para diagnosticar y manejar la evolución de los tumores localmente agresivos y metastásicos, es importante conocer los factores de riesgo y las características clínicas e histológicas que los definen. Su conocimiento, que avanzamos en las siguientes líneas, supone una oportunidad para optimizar las terapéuticas existentes y evitar la nefasta evolución natural de los casos de alto riesgo.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma epidermoide cutáneo o carcinoma cutáneo de células escamosas (CSCC; del inglés, *cutaneous squamous-cell carcinoma*) es el segundo cáncer de piel más común en el mundo después del carcinoma de células basales. Durante los últimos 40 años, la incidencia ha aumentado constantemente en la mayoría de los países. En España, se calcula una prevalencia de 38,16 casos por 100 000 habitantes-año<sup>1</sup>.

Aunque suele presentar un comportamiento clínico benigno, también puede ser localmente invasivo

(fig. 1) y metastásico (fig. 2). La supervivencia a los 10 años de la cirugía supera el 90 %, pero cae drásticamente cuando se producen metástasis<sup>2</sup>. La frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos es de alrededor del 4 %, con una supervivencia a los dos años del 60 %. Teniendo en cuenta estos datos, el CSCC es la segunda causa de muerte por cáncer de piel después del melanoma y responsable de la mayoría de las muertes por cáncer de piel en personas mayores de 85 años. En algunas áreas de los



**FIGURA 1.** Carcinoma epidermoide cutáneo localmente avanzado.



**FIGURA 2.** Metástasis de carcinoma epidermoide cutáneo. Se observa también la cicatriz de la cirugía previa.

Estados Unidos, tiene una mortalidad comparable a la de los carcinomas renal, orofaríngeo y melanoma<sup>3</sup>. A la hora de mejorar estos datos de gravedad, es importante determinar o presuponer *a priori* el riesgo de un CSCC para actuar con una terapéutica determinada. Para ello, es interesante conocer tanto la fisiopatología, como los factores de riesgo comúnmente considerados.

## FISIOPATOLOGÍA DEL CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTÁNEO

Es el carcinoma que tiene la mayor carga mutacional de todos los tumores sólidos. Deriva de queratinocitos atípicos ubicados en el epitelio escamoso estratificado en las capas superiores de la piel. Se teoriza que la acumulación de aberraciones genéticas es un proceso de varios pasos que conduce al desarrollo de queratosis actínicas, que eventualmente progresan a CSCC. La presencia de múltiples queratosis actínicas y signos adicionales de daño crónico por radiación ultravioleta (UV) en la piel adyacente aumenta considerablemente el riesgo de progresión<sup>2</sup>.

La fisiopatología es un proceso secuencial, que podemos ver en la tabla 1 de forma esquemática. Su conocimiento, complejo, aporta oportunidades para optimizar el tratamiento<sup>4</sup>.

### TABLA 1. Fisiopatología del carcinoma epidermoide cutáneo (CSCC)

#### Mutaciones de P53 inducidas por radiación ultravioleta (el 54-95 % de los casos):

1. Transiciones de dipirimidina CT y CC-TT: previenen la apoptosis y promueven la expansión clonal de los queratinocitos mutantes p53

#### Genes supresores:

1. *CDKN2A* (ciclo celular desenfrenado)
2. *NOTCH1* (altera el equilibrio entre crecimiento y diferenciación)
3. Vía Wnt/ $\beta$ -catenina (desarrollo y promoción de tumores)
4. Oncogenes como *RAS*: mutaciones *HRAS* (más frecuente en los CSCC de pacientes con melanoma tratados con inhibidores de BRAF).

#### Vías de señalización:

1. Activación de las vías NF- $\kappa$ B, MAPK y PI3K/Akt/mTOR, que median la sobreexpresión del EGFR: desencadenan una mayor proliferación, migración, supervivencia, resistencia a la apoptosis y diferenciación alterada
2. La sobreexpresión del EGFR se asocia a un fenotipo más agresivo y mal pronóstico

#### Cambios epigenéticos:

1. Los micro-ARN actúan como oncogenes, y otros, como supresores de tumores

Akt: proteína-cinasa B; CC-TT: [genotipo] citosina/citosina-timina/timina; CSCC: carcinoma epidermoide cutáneo o carcinoma cutáneo de células escamosas (del inglés, *cutaneous squamous-cell carcinoma*); *CDKN2A*: [gen del] inhibidor 2A de las cinasas dependientes de la ciclina (del inglés, *cyclin dependent kinase inhibitor 2A [gene]*); CT: [genotipo] citosina/timina; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico (del inglés, *epidermal growth factor receptor*); MAPK: proteína-cinasa activada por mitógenos (del inglés, *mitogen-activated protein kinase*); mTOR: diana de la rapamicina en las células de mamífero (del inglés, *mammalian target of rapamycin*); NF- $\kappa$ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de los linfocitos B activados (del inglés, *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*); *NOTCH1*: [gen de la] proteína homóloga del locus neurogénico de *notch 1* (del inglés, *neurogenic locus notch homolog protein 1 [gene]*); p53: proteína 53 (antígeno tumoral celular 53); PI3K: fosfatidilinositol-3-cinasa (del inglés, *phosphatidylinositol 3-kinase*).

## FACTORES DE RIESGO PARA EL CARCINOMA EPIDERMÓIDE CUTÁNEO

Los factores de riesgo para este tipo de cáncer tanto en su aparición como en su evolución pronóstica grave son de varios tipos, como se puede ver en la tabla 2.

Por ejemplo, los inhibidores de BRAF —específicamente, el vemurafenib y el dabrafenib— atenúan la vía de la proteína-cinasa activada por mitógenos (MAPK; del inglés, *mitogen-activated protein kinase*), importante en la activación constitutiva de BRAF.

Por otra parte, son capaces, paradójicamente, de activar la vía en células que contienen *BRAF* no mutado, siendo esta vía esencial para el desarrollo de CSCC e inducir mutaciones de *RAS* que son esenciales para la activación de MAPK<sup>5</sup>. La firma mutacional en las lesiones proliferativas escamosas inducidas por los inhibidores de BRAF difiere del patrón de mutación observado en los CSCC espontáneos.

Además, los virus del papiloma humano (VPH) se detectan con mayor frecuencia en los CSCC inducidos por inhibidores de BRAF, lo que significa que el VPH podría acelerar la oncogénesis de los queratinocitos en este subgrupo de pacientes.

**TABLA 2.** Factores de riesgo para el carcinoma epidermoide cutáneo

### Del paciente:

- Edad avanzada
- Inmunosupresión y su duración
- Tener otro carcinoma cutáneo
- Lesión inflamatoria, dermatitis o herida/úlceras crónicas de largo tiempo de evolución
- Fototipo I-III
- Infección por el virus del papiloma humano
  - Subtipo  $\beta$  (5, 8, 92, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 47, 49, 75, 76, 80, 92, 93 y 96)

### Luz solar:

- Radiación UV (PUVA, cabinas de bronceado)

### Fármacos:

- Inhibidor de SHH: el vismodegib activa la vía RAS/MAPK
- Inhibidores de BRAF: vemurafenib y dabrafenib
  - Paradójicamente, activan la vía MAPK en células que contienen *BRAF* no mutado
  - Virus del papiloma humano más frecuente
- Ingenol mebutato
- Ciclosporina y azatioprina (en trasplante)
- Voriconazol:
  - Produce fotosensibilidad y mutagénesis
- Hidroxiurea o hidroxycarbamida:
  - Carcinogénesis potenciada por la suma de radiación UV

### Sustancias ambientales:

- Arsénico
- Nitrosaminas
- Agentes alquilantes
- Hidrocarburos aromáticos policíclicos

MAPK: proteína-cinasa activada por mitógenos (del inglés, *mitogen-activated protein kinase*); PUVA: [fotoquimioterapia con] psoralenos y rayos ultravioleta A (del inglés, *psoralens with ultraviolet A light*); SHH: Sonic Hedgehog; UV: ultravioleta.

En estudios recientes, se ha observado que los pacientes con queratosis actínicas tratados con ingenol mebutato desarrollaron más CSCC en comparación con otras opciones de tratamiento. En consecuencia, la Agencia Europea del Medicamento retiró la autorización de comercialización de esta sustancia<sup>6</sup>.

El voriconazol, que es un antifúngico que se usa para prevenir y tratar infecciones fúngicas invasivas después de un trasplante de pulmón, se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar CSCC. Provoca fotosensibilidad en función de la dosis, probablemente, por un metabolito primario, el N-óxido de voriconazol, que absorbe las longitudes de onda de los rayos UVA y UVB. Los cultivos *in vitro* de queratinocitos humanos expuestos a voriconazol muestran que inhibe las vías de diferenciación epitelial terminal, lo que da como resultado una formación deficiente de capas epiteliales, que son importantes para la fotoprotección. Los ensayos *in vitro* e *in vivo* demostraron que el voriconazol y su producto inhiben la catalasa, elevando los niveles intracelulares de estrés oxidativo asociado a los rayos UV y el daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) en los queratinocitos para promover la carcinogénesis de la piel. Si bien la fotoprotección es fundamental para prevenir el CSCC, esto es especialmente importante en pacientes bajo tratamiento con voriconazol<sup>2</sup>.

La hidroxiurea o hidroxycarbamida es un antimetabolito citotóxico usado en el tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas con cromosoma Filadelfia negativo (Ph-MPN; del inglés, *Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms*) como la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria. Los pacientes con Ph-MPN tienen un mayor riesgo de cánceres de piel no melanoma, potenciado por la edad avanzada, la exposición excesiva a la luz solar, las dosis más altas y la duración prolongada de la terapia con hidroxiurea, aunque la verdadera incidencia y causalidad no se puede determinar, debido a la escasez de investigaciones sobre este tema<sup>7</sup>.

## CLASIFICACIÓN: ¿DE ALTO O BAJO RIESGO?

Se han desarrollado múltiples sistemas de clasificación de tumores en los que se determinan varios criterios que conllevan un mayor riesgo de metástasis locorregional o a distancia<sup>8</sup>. Los sistemas de clasificación comúnmente utilizados son el sistema de clasificación de tumores del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC; del inglés, American Joint Committee on Cancer), el sistema de clasificación de la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC; del inglés, Union for International Cancer Control) y el Sistema de Clasificación de Tumores del Brigham and Women's Hospital (BWH).

El 35 % de los pacientes desarrollan recurrencias de la enfermedad y metástasis en los dos o tres años posteriores al diagnóstico<sup>8</sup>.

Nosotros consideramos que el CSCC puede ser de alto o bajo riesgo en función de una serie de parámetros que pueden verse en la tabla 3.

## PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA COMO FACTOR PREDICTIVO DEL RIESGO DE CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTÁNEO

Las características clínicas e histológicas ya comentadas requieren, además, una mejor comprensión de las alteraciones genómicas y los mecanismos de evasión inmunitaria que impulsan el CSCC localmente avanzado y metastásico. Por ahora, los sistemas de expresión génica son muy sensibles, pero poco específicos. Recientemente, se publicó un estudio en el que se desarrolló y validó un perfil de expresión génica para predecir el CSCC de alto riesgo, que muestra un valor predictivo positivo del 60 % en el grupo de mayor riesgo<sup>9</sup>.

**TABLA 3. Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo****Factores del paciente:**

- Inmunosupresión
- Sexo masculino:
  - Multiplica por 2 el riesgo de metástasis

**Características clínicas:**

- Tamaño tumoral de  $\geq 2$  cm (especialmente  $>4$  cm)
- Invasión clínica profunda
- Bordes mal definidos
- Asociado a síntomas neurológicos
- Recurrente
- Localizado en: oreja, labio inferior o sien
- Crecimiento rápido
- Metástasis en tránsito

**Características histológicas:**

- Invasión  $>6$  mm
- Invasión de la grasa
- Pobre diferenciación:
  - Multiplica por 3 el riesgo de recaída
  - Multiplica por 5 el riesgo de metástasis
- Afectación de nervios gruesos (0,1 mm) o profundos
- Subtipo histológico:
  - Desmoplásico: multiplica por 6 el riesgo de muerte
  - Adenoescamoso
- *Budding* (gemación tumoral): pequeños cúmulos de células tumorales en número  $<4$  o células aisladas dispersas en el estroma:
  - Multiplica por 6 el riesgo de metástasis ganglionares

**CONCLUSIONES**

El CSCC es un tumor que causa una morbilidad y mortalidad de origen cutáneo muy importante. Co-

nocer los factores y las características que pueden favorecer esta evolución nefasta es una oportunidad para mejorar las terapéuticas existentes.

No obstante, todavía queda mucho por conocer, lo que hace imprescindible que la investigación continúe avanzando.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. 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.
2. Corchado-Cobos R, García-Sancha N, González-Sarmiento R, Pérez-Losada J, Cañueto J. Cutaneous squamous cell carcinoma: from biology to therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2956.
3. Wessely A, Steeb T, Leiter U, Garbe C, Berking C, Heppt MV. Immune checkpoint blockade in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: what do we currently know in 2020? *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9300.
4. Hedberg ML, Berry CT, Moshiri AS, Xiang Y, Yeh CJ, Attalasy C, et al. Molecular mechanisms of cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3478.
5. Kang Y, Ji Z, Li H, Tsao H. Divergent BRAF inhibitor resistance mechanisms revealed through epigenetic mapping. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2023;143(5):842-853.e6.
6. Jedlowski PM. Ingenol mebutate is associated with increased reporting odds for squamous cell carcinoma in actinic keratosis patients, a pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Cutan Med Surg.* 2023;27(1):39-43.
7. Gavini DR, Salvi DJ, Shah PH, Uma D, Lee JH, Hamid P. Non-melanoma skin cancers in patients on hydroxyurea for Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: a systematic review. *Cureus.* 2021;13(8):e16978.
8. Burns C, Kubicki S, Nguyen QB, Aboul-Fettouh N, Wilmas KM, Chen OM, et al. Advances in cutaneous squamous cell carcinoma management. *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3653.
9. Wysong A, Newman JG, Covington KR, Kurley SJ, Ibrahim SF, Farberg AS, et al. Validation of a 40-gene expression profile test to predict metastatic risk in localized high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(2):361-9.