



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**“IMPLICACIONES DE LA INVASIÓN
LINFOVASCULAR EN EL PRONÓSTICO
DEL CARCINOMA EPIDERMOIDE:
IMPLICACIONES PARA LA ESTADIFICACIÓN.”**

**“Implications in lymphovascular invasion in the
prognosis of squamous cell carcinoma:
Implications for staging.”**

Autora: María Espadas Espada

Tutor: Javier Cañueto Álvarez

Facultad de Salamanca. Grado en Medicina. Curso 2022-2023.

Departamento de Dermatología.

TABLA DE CONTENIDO:

GLOSARIO DE ABREVIATURAS:	3
ÍNDICE:	4
ÍNDICE DE FIGURAS:	4
ÍNDICE DE TABLAS:	4
RESUMEN:	5
ABSTRACT:	6
1. INTRODUCCIÓN:	7
2. JUSTIFICACIÓN:	10
3. OBJETIVOS:	10
4. MATERIAL Y MÉTODOS:	10
5. RESULTADOS:	12
5.1. Comparación de las características de los CEC con y sin ILV.	12
5.2. Describir las características de los CEC con ILV.	14
5.3. Evaluación del impacto pronóstico de la ILV.	14
6. DISCUSIÓN:	16
7. CONCLUSIONES:	18
8. BIBLIOGRAFÍA:	18

GLOSARIO DE ABREVIATURAS:

AJCC8: Octava edición de la *American Joint Committee on Cancer*

BWH: *Brigham and Women's Hospital*

CCNM: Cáncer cutáneo no melanoma

CEC: Carcinoma epidermoide cutáneo

CI: Intervalo de confianza

EE. UU: Estados Unidos

HR: Cociente de riesgo (Hazard ratio)

ILV: Invasión linfática o vascular

IPN: infiltración perineural

NS: No significativo

UV: Ultravioleta

VPH: Virus Papiloma Humano

ÍNDICE:

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1: Proceso de obtención de muestra del estudio.

Figura 2: Análisis de supervivencia en función de la ILV para recaída local, metástasis ganglionar, a distancia y muerte específica por tumor.

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1: Clasificación en función del riesgo de los factores pronósticos del CEC.

Tablas 2 y 3: Estadificación TNM según la 8 edición de AJCC

Tabla 4: Factores de riesgo de BHW.

Tabla 5: Estadificación BHW.

Tabla 6: Comparación de los CEC que presentan ILV y los que no la presentan.

Tabla 7: Comparación de análisis univariante y multivariante.

RESUMEN:

- **Importancia:**

El carcinoma escamoso cutáneo es el segundo tumor más frecuente en humanos. Aunque suele tener un buen comportamiento clínico, puede dar lugar a metástasis y producir la muerte del paciente. Varios factores se asocian a un peor pronóstico del CEC y algunos de ellos forman parte de los sistemas de estadificación. La ILV parece asociarse a un pronóstico desfavorable, pero hay pocos estudios.

- **Objetivos:**

Comparar las características de los CEC con y sin ILV, describir las características de los CEC con ILV y evaluar el impacto de la ILV en el pronóstico del CEC.

- **Material y métodos:**

Se trata de un estudio de cohortes, tipo retrospectivo, observacional y descriptivo.

Los datos se corresponden a pacientes diagnosticados de CEC de alto riesgo, en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca entre el año 2010 y 2021.

Se identificaron 725 pacientes con factores de riesgo, de ellos 18 presentaban ILV. En el estudio se van a comparar los factores pronósticos en todos los pacientes con CEC de alto grado que presentan ILV y los que no.

- **Resultados:**

Los sistemas de estadificación actuales tienen limitaciones importantes en la estratificación pronóstica del CEC y particularmente para los casos de CEC de alto riesgo, para los que el valor predictivo positivo es muy bajo. Por ello, parece necesario incorporar nuevos factores de riesgo en los sistemas de estadificación del tumor.

- **Conclusiones:**

La invasión linfovascular es una característica de muy alto riesgo en el CEC y es un factor pronóstico independiente de la estadificación del tumor. Por último, es recomendable que el tratamiento, prevención, seguimiento y pruebas de imagen sean las mismas que las indicadas para el CEC de muy alto riesgo para CEC con ILV sin otros factores de riesgo (AJCC, BWH).

ABSTRACT:

- **Importance:**

Cutaneous squamous cell carcinoma is the second most common tumor in humans. Although it usually has a good clinical behavior, it can metastasize and lead to death of the patient. Several factors are associated with a worse prognosis of CSCC and some of them are part of staging systems. LVI seems to be associated with an unfavorable prognosis, but there are few studies.

- **Objectives:**

To compare the characteristics of CEC with and without LVI, to describe the characteristics of CEC with LVI, and to evaluate the impact of LVI on the prognosis of CEC.

- **Desing, Setting and Participants:**

This is a retrospective, observational, descriptive, retrospective cohort study.

The data corresponded to patients diagnosed with high-risk CSCC in the Salamanca's Hospital between 2010 and 2021.

A total of 725 patients with risk factors were identified, 18 of whom had LVI. The study will compare the prognostic factors in all patients with high-grade CSCC who present LVI and those who do not.

- **Results:**

Current staging systems have important limitations in the prognostic stratification of CSCC and particularly for cases of high-risk CSCC, for which the positive predictive value is very low. Therefore, it seems necessary to incorporate new risk factors into tumor staging systems.

- **Conclusions and relevance:**

Lymphovascular invasion is a very high-risk feature in CSCC and is a prognostic factor independent of tumor staging. Finally, it is recommended that treatment, prevention, follow-up and imaging tests be the same as those indicated for very high-risk CSCC for CSCC with SIL without other risk factors (AJCC, BWH).

1. INTRODUCCIÓN:

El carcinoma escamoso cutáneo (CEC) es un tumor derivado de la proliferación anormal de los queratinocitos.¹ Clínicamente es un tumor muy heterogéneo que suele comenzar como una placa queratósica infiltrada que progresivamente incrementa su grosor. Con el tiempo, la lesión crece y ocasionalmente se ulcera. El tumor va invadiendo localmente y también puede producir metástasis.

El CEC es el segundo tumor más frecuente en humanos y su incidencia, que se ha incrementado epidémicamente desde los años 60 del pasado siglo se encuentra claramente infraestimada. En España se estima una incidencia anual de 72 casos cada 100.000 habitantes para las mujeres y 101 casos por 100.000 habitantes para los hombres y en EE.UU. supone 1,8 millones de casos al año.²

La radiación UV y particularmente la exposición solar crónica, es el agente ambiental más importante para el desarrollo del CEC. La edad es otro de los factores de riesgo más relevantes junto a otros factores constitucionales, como los fototipos de piel claros y la inmunosupresión.³ El perfil de paciente que se suele encontrar es un anciano, con piel clara, generalmente de sexo masculino que presenta un CEC en una zona anatómica con mayor exposición solar como la cabeza y cuello, antebrazo y dorso de las manos.⁴

La mayoría de los casos de CEC tienen un buen comportamiento clínico y se resuelven satisfactoriamente con cirugía. Sin embargo, algunos casos pueden dar lugar a metástasis (hasta en un 5%) y provocar la muerte del paciente.⁵ El CEC tiene una mortalidad estimada del 2% y aunque parece una proporción relativamente baja, teniendo en cuenta la elevada frecuencia de la enfermedad, constituye un problema sanitario muy importante. Se estiman unas 15.000 muertes al año en EE.UU. lo que supone el doble de las muertes atribuidas al melanoma⁶. El CEC es, de hecho, responsable de la mayoría de las muertes por cáncer de piel en pacientes ancianos (mayores de 85 años)⁷.

Esencialmente, cuando nos enfrentamos a un CEC, lo que más nos interesa es ser capaces de identificar si tiene o no alto riesgo de recaída, la cual será determinante para saber si el paciente presenta buen o mal pronóstico.⁸

En la siguiente tabla se encuentran recogidos los factores clínicos e histológicos que se emplean en los sistemas de estadificación, para categorizar a CEC como bajo o alto riesgo:^{9,10,11}

FACTOR PRONÓSTICO	BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
<i>Diámetro horizontal</i>	< 2cm	>2cm
<i>Localización del CEC</i>	Otra localización	Oreja, labio, sien
<i>Recurrencia</i>	Tumor primario	Recurrente
<i>Estado inmune</i>	Inmunocompetente	Inmunodeprimido
<i>Velocidad de crecimiento</i>	Lenta	Rápida
<i>Síntomas asociados</i>	Asintomático	Dolor y parestesias
<i>Espesor tumoral</i>	<6mm	>6mm
<i>Profundidad de la invasión</i>	Dermis	Más allá de la grasa
<i>Grado de diferenciación</i>	Bueno o Moderado	Pobre
<i>Invasión perineural</i>	No	Sí

Tabla 1: Clasificación en función del riesgo de los factores pronósticos del CEC.

La invasión linfovascular (ILV) es una característica histopatológica, consiste en la presencia de células tumorales dentro de la luz de un vaso linfático o sanguíneo y favorece la diseminación del tumor. La ILV es un evento muy infrecuente y no está incluida en los actuales sistemas de estadificación (**Tablas 2 y 3**).

Son escasos los estudios que sugieren que la presencia de ILV es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de metástasis y muerte por CEC, pero podría ser un factor que contribuya a mejorar la clasificación pronóstica del tumor.^{12,13} En este trabajo pretendemos explorar el impacto de la ILV en el pronóstico del CEC.

En la actualidad se emplean la octava edición del sistema de estadificación desarrollado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC), y se utiliza un sistema alternativo Brigham and Women's Hospital (BWH).¹³

ESTADIFICACIÓN TNM AJCC 8 EDICIÓN		
	Tx	El tumor primario no puede ser determinado.
	T0	Sin evidencia de tumor primario.

T	Tis	Tumor primario in situ.
	T1	Diámetro del tumor < 2cm.
	T2	Diámetro del tumor > 2 cm y <4 cm.
	T3	Diámetro del tumor > 4 cm.
	T4	Tumor primario que invade la fascia, el músculo, el cartílago o el hueso.
N	Nx	La afectación ganglionar no puede determinarse
	N0	Ausencia de afectación ganglionar clínica/radiológica
	N1	Metástasis ganglionares regionales
	N2	Metástasis en tránsito sin metástasis ganglionares
	N3	Metástasis en tránsito con metástasis ganglionares regionales
M	M0	Ausencia de metástasis a distancia clínicas/radiológicas
	M1a	Metástasis cutáneas o subcutáneas a distancia.
	M1b	Metástasis pulmonares
	M1c	Metástasis en otras vísceras

ESDADIFICACIÓN TNM AJCC 8 EDICIÓN			
T	N	M	ESTADIO
T1	N0	M0	Estadio I
T2	N0	M0	Estadio II
T3	N0, N1	M0	Estadio III
T1	N1	M0	Estadio III
T2	N1	M0	Estadio III
T1-T3	N2	M0	Estadio IV
Cualquier T	N3	M0	Estadio IV
T4	Cualquier N	M0	Estadio IV
Cualquier T	Cualquier N	M1	Estadio IV

Tablas 2 y 3: Estadificación TNM según la 8 edición de AJCC

FACTORES DE RIESGO BWH	Diámetro horizontal > 2cm
	Invasión más allá de la grasa
	Pobre grado de diferenciación
	Invasión perineural >0,1 mm del grosor del nervio
ESTADIFICACIÓN BWH	
Tis	Carcinoma in situ
T1	0 factores de riesgo
T2a	1 factor de riesgo
T2b	2-3 factores de riesgo
T3	4 factores de riesgo o invasión ósea

Tabla 4: Factores de riesgo de BWH. Tabla 5: Estadificación BWH.

2. JUSTIFICACIÓN:

La ILV es un hallazgo histológico agresivo que aumenta el riesgo de metástasis sobre todo en pacientes con CEC, pero actualmente está excluido de los sistemas de estadificación³. En este trabajo nos propusimos evaluar el impacto pronóstico de la ILV en el CEC y valorar si tiene un papel independiente en el pronóstico del tumor.

3. OBJETIVOS:

1. Comparar las características de los CEC con y sin ILV.
2. Describir las características de los CEC con ILV.
3. Evaluar el impacto de la ILV en el pronóstico del CEC.

4. MATERIAL Y MÉTODOS:

Con la idea de evaluar el pronóstico de los CEC con ILV se diseñó un estudio de cohortes retrospectivo. De los 3236 pacientes diagnosticados de CEC entre 2010 y 2021 en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, se buscaron aquellos pacientes que presentaban al menos un factor de alto riesgo de recaída: diámetro tumoral de 2 cm

o más, espesor del tumor mayor a 6 mm, invasión más allá de la grasa, pobre grado de diferenciación, presencia de invasión linfovascular, localización en región facial o dorso de las manos, inmunosupresión, *tumor budding* (fenómeno de gemación tumoral), presencia de desmoplasia o enfermedad residual microscópica tras la cirugía. Se seleccionaron 725 casos de CEC con algún factor de alto riesgo. De ellos, 18 casos mostraban ILV (**Figura 1**). Se analizaron las características de los tumores y la evolución clínica de los pacientes en la cohorte y se compararon ambos grupos (ILV- e ILV+). La mediana de seguimiento de estos pacientes fue de 40 meses (IQR 54).

Se recogieron las siguientes variables: a) Variables epidemiológicas: edad, género; b) Características tumorales: localización tumoral (cabeza y cuello alto y bajo riesgo, tronco y extremidades), diámetro y grosor tumoral, grado de diferenciación (bueno, moderado y pobre), invasión perineural (IPN) (afectación de nervios $\geq 1\text{mm}$), afectación más allá de la grasa, invasión del músculo y hueso; c) Estadificación tumoral según la AJCC8 y BWH; d) Factores de mal pronóstico: progresión de la enfermedad de cualquier tipo, recidiva local, metástasis ganglionares, metástasis a distancia y muerte debida a CEC.

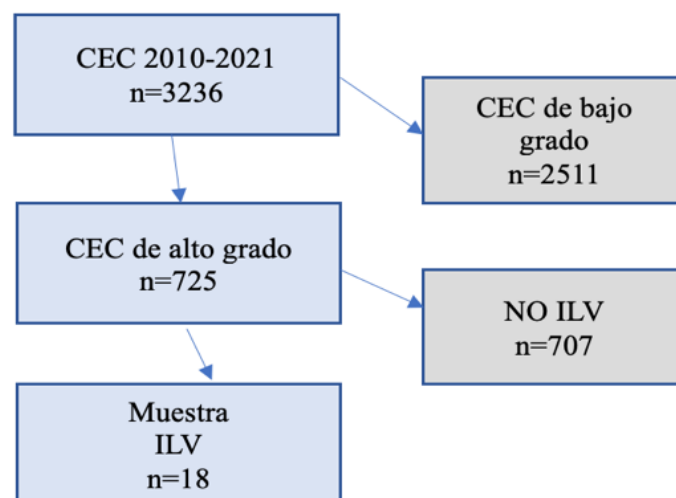


Figura 1: Proceso de obtención de muestra del estudio

Análisis estadístico

Se realizaron pruebas de Chi-cuadrado, test exacto de Fisher y la prueba U Mann Whitney (según el caso) para comparación de ambos grupos. El análisis univariante mediante curvas Kaplan-Meier y el estudio multivariante mediante regresión de riesgos

proporcionales de Cox se llevó a cabo considerando los riesgos competitivos (se consideró significativo el valor de $P<0,05$).

5. RESULTADOS:

5.1. Comparación de las características de los CEC con y sin ILV.

Los pacientes con CEC estaban divididos en dos grupos con ILV y sin ILV, el grupo con más pacientes era el ILV- dentro de ese grupo había una proporción similar de hombres y mujeres; además la inmunosupresión estaba sobre todo representada en el grupo de ILV- y al estudiar la edad observamos que ambos grupos tenían una edad media en torno a 87-88 años, estas tres variables no presentaron asociación significativa.

Sin embargo, al estudiar las características del tumor si se apreciaron diferencias entre los dos grupos: los pacientes con ILV presentaban mayor diámetro y espesor tumoral, peor grado de diferenciación del tumor, desmoplasia, mayor invasión perineural (incluso superior a 0.1mm) y mayor invasión más allá de la grasa. En cambio, la localización del tumor y los márgenes de resección post quirúrgicos no mostraron diferencias significativas entre grupos. También se estudiaron los dos sistemas de estadificación AJCC 8 ($P=0.003$) y BHW ($P=0.001$) que demostraron asociación estadísticamente significativa.

Por último, en cuanto a los factores de mal pronóstico, la recidiva local fue la única que no demostró asociación, el resto: la metástasis ganglionar, a distancia y la muerte específica por tumor si mostraron diferencias entre grupos ($P=0.0001$).

VARIABLES			ILV- (N=707)	ILV+ (n=18)	P
Antecedentes personales	Edad	Media	88.43	87.53	NS
		Rango	60	27	
	Sexo	Hombre	382	6	NS
		Mujer	325	12	
	Inmunosupresión	Si	187	3	NS
		No	520	15	
Características del tumor	Diámetro tumoral	<4 cm	660	14	0.011
		>4 cm	47	4	
	Espesor del tumor	<6 cm	398	4	0.004
		>6 cm	309	14	
	Grado de diferenciación	Bueno	124	1	0.002
		Moderado	432	7	
		Pobre	151	10	
	IPN	Si	86	5	0.048
		No	621	13	
	IPN > 0.1mm	Si	86	5	0.0048
		No	621	13	
	Invasión más allá de la grasa	Si	163	10	0.001
		No	544	8	
	Localización tumoral	Cabeza y Cuello Bajo Riesgo	198	10	NS
		Cabeza y Cuello Alto Riesgo	229	6	
		Tronco y Miembros	135	2	
		Manos y pies	137	0	
	Márgenes tras la extirpación	Positivos	247	7	NS
		Negativos	428	11	
	Desmoplasia	Si	49	8	0.001
		No	658	10	
Estadificación	AJCC8	T1/T2	331	2	0.003
		T3/T4	376	16	
	BWH	T1	314	2	0.001
		T2a	220	2	
		T2b	155	10	
		T3	18	4	
Factores de mal pronóstico	Recidiva local	Si	90	6	NS
		No	617	12	
	Metástasis ganglionar	Si	67	11	0.0001
		No	640	7	
	Metástasis a distancia	Si	31	7	0.0001
		No	676	11	
	Muerte debida a CEC	CEC	49	8	0.0001
		Otra causa	444	9	

Tabla 6: Comparación de los CEC que presentan ILV y los que no la presentan.

5.2. Describir las características de los CEC con ILV.

El grupo ILV+ (con tumores con invasión linfovascular) incluyó 18 pacientes, con una edad media de 87,53 años, 12 de ellos eran varones y sólo había 3 pacientes inmunosuprimidos. La mayoría de los tumores no eran de gran tamaño (< 4 cm de diámetro y ≤ 6 mm de espesor), y eran con frecuencia pobremente diferenciados. La invasión perineural y la desmoplasia también fueron frecuentes en este grupo. La mayoría se clasificaron como T3-AJCC8 y T2b-BWH. La recidiva local sólo la presentaron 6 pacientes, más de la mitad (11) desarrollaron metástasis ganglionares, la metástasis a distancia se dio en 7 pacientes y 8 murieron por la enfermedad.

5.3. Evaluación del impacto pronóstico de la ILV.

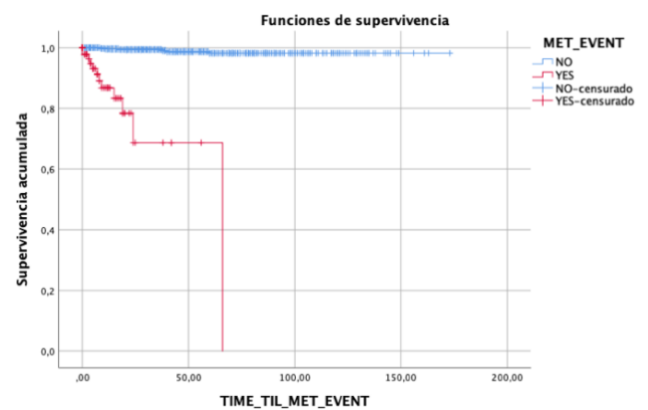
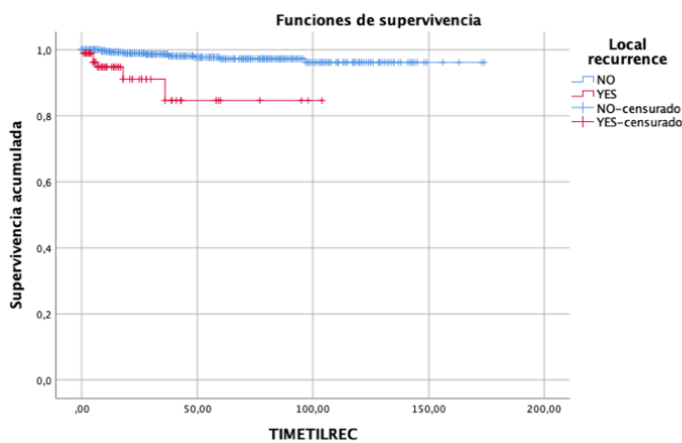
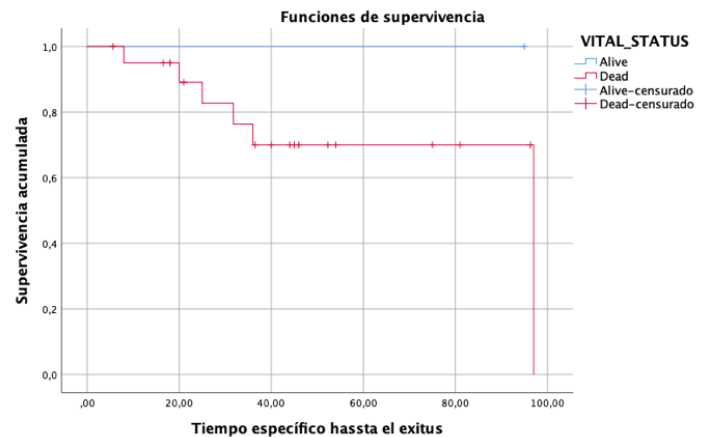
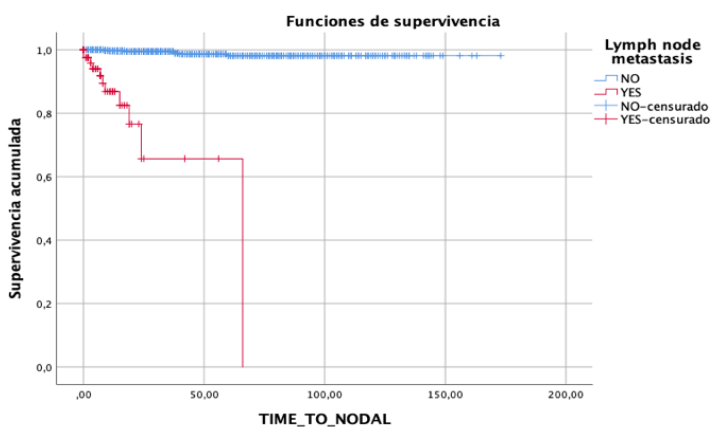


Figura 2: Análisis de supervivencia en función de la ILV para recaída local, metástasis ganglionar, a distancia y muerte específica por tumor.



VARIABLES	ANÁLISIS UNIVARIANTE			ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
	RECAÍDA LOCAL			RECAÍDA LOCAL		
	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>
		LOWER-UPPER			LOWER-UPPER	
Inmunosupresión	1.26	0.80-1.96	NS	1.41	0.90-2.20	NS
ILV	3.43	1.50-7.88	0.004	1.71	0.71-4.09	NS
Grado de diferenciación	2.24	1.47-3.42	0.001	1.15	0.68-1.94	NS
Sexo	3.06	2.16-4.34	0.0001	3.06	2.16-4.34	NS
Diámetro	1.87	0.93-3.72	NS	1.08	0.52-2.26	NS
Espesor	1.82	1.21-2.74	0.004	0.87	0.49-1.55	NS
IPN	4.15	2.66-6.45	0.001	1.78	1.02-3.11	0.042
Invasión más allá de la grasa	2.93	1.953-4.41	0.0001	1.22	0.70-2.12	NS
AJCC 8	2.96	1.84-4.74	0.0001			
BHW	3.56	2.37-5.35	0.0001			
	METÁSTASIS GANGLIONAR			METÁSTASIS GANGLIONAR		
	HR	95 % CI	<i>p</i>	HR	95 % CI	<i>p</i>
		LOWER-UPPER			LOWER-UPPER	
Inmunosupresión	0.76	0.44-1.30	NS	0.95	0.55-1.64	NS
ILV	8.32	4.39-15.77	0.0001	3.43	1.73-6.80	0.0001
Grado de diferenciación	3.06	1.93-4.67	0.0001	1.64	0.94-2.85	NS
Sexo	1	1.0-1.1	0.0001	1	1.0-1.1	NS
Diámetro	2.99	1.61-5.53	0.001	1.44	0.73-2.84	NS
Espesor	4.05	2.44-6.72	0.001	2.09	0.98-4.45	0.05
IPN	3.49	2.16-5.67	0.001	1.32	0.73-2.39	NS
Invasión más allá de la grasa	3.67	2.37-5.70	0.001	1.67	0.91-3.09	NS
AJCC 8	5.29	2.86-9.78	0.001			
BHW	2.69	2.11-3.44	0.001			
	METÁSTASIS A DISTANCIA			METÁSTASIS A DISTANCIA		
	HR	95 % CI	<i>p</i>	HR	95 % CI	<i>p</i>
		LOWER-UPPER			LOWER-UPPER	
Inmunosupresión	0.83	0.51-1.35	NS	1.04	0.63-1.72	NS
ILV	7.8	4.23-14.36	0.001	3.35	1.74-6.44	0.0001
Grado de diferenciación (pobre)	3.03	2.08-4.58	0.001	1.54	0.92-2.58	NS
Sexo	1.67	1.17-2.22	0.003	1	1.0-1.1	0.0001
Diámetro	3.28	1.88-5.71	0.0001	1.6	0.86-2.95	NS
Espesor	3.59	2.25-5.73	0.001	2.07	1.01-4.23	0.04
IPN	3.32	2.11-5.21	0.0001	1.38	0.78-2.42	NS
Invasión más allá de la grasa	2.95	1.96-4.46	0.0001	1.18	0.66-2.11	NS

AJCC 8	4.46	2.56-7.76	0.001			
BHW	2.67	2.12-3.37	0.0001			
	MUERTE ESPECÍFICA POR CEC			MUERTE ESPECÍFICA POR CEC		
	HR	95 % CI	p	HR	95 % CI	p
		LOWER-UPPER			LOWER-UPPER	
Inmunosupresión	3.89	2.39-6.33	0.0001	1.53	0.29-7.91	NS
ILV	49.07	16.32-147.51	0.0001	1.52	0.39-5.95	NS
Grado de diferenciación (pobre)	11.04	7.34-16.60	0.0001	1.3	0.34-4.94	NS
Sexo	2.28	1.77-2.94	0.0001	4.48	3.03-6.60	0.017
Diámetro	8.82	4.52-17.19	0.0001	1.17	0.16-8.61	NS
Espesor	8.84	6.26-11.48	0.0001	0.84	0.12-5.64	NS
IPN	11.14	6.74-18.43	0.0001	0.97	0.21-4.42	NS
Invasión más allá de la grasa	10.98	7.41-16.27	0.0001	0.26	0.041-1.64	NS
AJCC 8	0.84	0.78-0.92	0.0001			
BHW	2.7	1.42-5.16	0.002			

Tabla 7: Comparación análisis univariante y multivariante.

En el análisis univariante la ILV demostró una asociación significativa: **(Tabla 7 y Figura 2)** con la recaída local (HR= 3.43 [IC 95%: 1.50-7.88], P=0,004), las metástasis ganglionares (HR= 8.32 [IC 95%: 4.39-15.77], P=0,0001), las metástasis a distancia (HR= 7.8 [IC 95%:4.23-14.36], P=0,001) y con la muerte por CEC, (HR= 49.07 [IC 95%: 16.32-147.51], P=0,0001).

En el análisis multivariante, la ILV conservó la significación estadística para el desarrollo de metástasis ganglionares, (HR= 3.43 [IC 95%: 1.73-6.80]; P=0,0001) y metástasis a distancia (HR= 3.35 [IC 95%: 1.74-6.44], P=0,0001).

6. DISCUSIÓN:

La ILV se reconoce como una característica de muy alto riesgo de recaída en el CEC por la NCCN, aunque actualmente no se incluye en los sistemas de estadificación.^{14,15,16} En nuestro estudio demostramos que la ILV tiene valor pronóstico en el CEC independientemente de la presencia de otros factores de riesgo y por tanto podría considerarse en revisiones futuras de los sistemas de estadificación del CEC.

Algunos estudios habían mostrado cierta relación entre la ILV y un mayor riesgo de metástasis ganglionares en el CEC^{17,18,19}. No obstante, por tratarse de un hallazgo muy

poco frecuente no llegó a estudiarse su valor independiente sobre el pronóstico del tumor. Más recientemente un grupo de investigadores del Brigham and Women's Hospital y de la Cleveland Clinic han diseñado un estudio de cohortes retrospectivo que ha incluido 10.000 pacientes de los que 72 tenían ILV y han demostrado que este rasgo se asociaba a 10 veces más riesgo de recaída local y metástasis ganglionares y hasta 40 veces más riesgo de muerte en tumores de estadios precoces T1/T2a. Además, observaron que la ILV se asociaba a un riesgo 2 veces mayor de muerte en tumores de estadios avanzados T2b/T3.¹²

Los datos de nuestro estudio han demostrado que la ILV tiene una mayor influencia en la metástasis ganglionar y a distancia. Este dato ya se había contemplado en un estudio prospectivo de 193 pacientes con CEC de cabeza y cuello que demostró que la metástasis ganglionar estaba asociada de forma significativa con la ILV.^{13,20} Al igual que otro estudio de 53 pacientes con CEC de alto riesgo que se trataron con escisión local y biopsia de ganglio centinela, el cual demostró que la ILV se asociaba también con enfermedad ganglionar de los tumores que tenían afectación parotídea.²¹

Los datos obtenidos en nuestro estudio tienen hallazgos similares. La ILV de hecho, supone un factor de alto riesgo para la metástasis y para la muerte del paciente a los 5 años de enfermedad.

Los sistemas de estadificación actuales tienen limitaciones importantes en la estratificación pronóstica del CEC y particularmente para los casos de CEC de alto riesgo, para los que el valor predictivo positivo es muy bajo (muchos tumores clasificados en estadios altos no van a tener un comportamiento especialmente agresivo). Por ello, parece necesario incorporar nuevos factores de riesgo en los sistemas de estadificación del tumor.

Hay evidencia creciente sobre el valor pronóstico de la ILV en el CEC, lo que hace que sea un factor de riesgo para tener en cuenta en el futuro para estratificar a los pacientes según el riesgo.²² De hecho, los CEC con ILV deberían tratarse como CEC de muy alto riesgo, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo asociados.

Por último, algunas de las limitaciones que hemos encontrado en el estudio, y que pueden llevar a mejorar dicha evidencia son: la naturaleza retrospectiva del estudio, las pérdidas de pacientes durante el seguimiento y la posibilidad de que existan datos registrados de mala calidad para este estudio en particular, ya que se registraron sin tener en cuenta este estudio.

7. CONCLUSIONES:

1. La invasión linfovascular es una característica de muy alto riesgo en el Carcinoma Escamoso Cutáneo (CEC).
2. La invasión linfovascular es un factor pronóstico para el desarrollo de metástasis, en el CEC.
3. La invasión linfovascular podría considerarse en futuros sistemas de estadificación para mejorar la clasificación pronóstica del CEC.
4. El manejo del CEC con ILV debería ser como el del CEC de alto riesgo independientemente de la presencia o no de otros factores de riesgo.

8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *J Med.* 2001;344(13):975–83.
2. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):759–65.
3. Brougham NDL, Tan ST. The incidence and risk factors of metastasis for cutaneous squamous cell carcinoma--implications on the T-classification system: Skin Squamous Cell Carcinoma Metastasis. 2014;110(7):876–82.
4. Farah M, Milton DR, Gross ND, et al. Histopathologic features predictive of metastasis and survival in 230 patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck and non-head and neck locations: a single-center retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(8):1246-1255.
5. Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, Smith N, Klein RQ, Schmults CD. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. 2009;35(4):574–85.
6. H.W.Rogers, M.A. Weinstock, S.R. Feldman, B.M. Coldiron. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the US population, 2012. *JAMA Dermatology*, 151 (10) (2015), pp. 1081-1086.

7. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):759–65.
8. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008; 9:713–20
9. Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol*. 2012;106(7):811-815.
10. 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.
11. Mullen JT, Feng L, Xing Y, Mansfield PF, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(7):902–9.
12. Levoska MA, Murad F, Schmults CD, Ruiz ES. A matched-pair study of cutaneous squamous cell carcinomas with and without lymphovascular invasion. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):1001-1003.
13. Kus KJB, Murad F, Smile TD, et al. Higher metastasis and death rates in cutaneous squamous cell carcinomas with lymphovascular invasion. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(4):766-773
14. Moore BA, Weber RS, Prieto V, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2005;115(9):1561-1567.
15. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, Murphy GF, Qureshi AA, Schmults CD. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women’s Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* .2014;32(4):327–34.
16. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Baumann BC, et al. NCCN guidelines® insights: Squamous Cell Skin Cancer, version 1.2022: Featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(12):1382–94.

17. Skulsky SL, O'Sullivan B, McArdle O, Leader M, Roche M, Conlon PJ, et al. Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the American Joint Committee on Cancer and NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *Head Neck* .2017;39(3):578–94.
18. Durham AB, Lowe L, Malloy KM, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on the Head and Neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(12):1171-1176.
19. Gore SM, Shaw D, Martin RC, et al. Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1: E884-E889.
20. Carter JB, Johnson MM, Chua TL, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an 11-year cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(1):35-41.
21. Fu T, Aasi SZ, Hollmig ST. Management of high-risk squamous cell carcinoma of the skin. *Curr Treat Options Oncol*.2016. 17(7).
22. Durham AB, Lowe L, Malloy KM, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on the Head and Neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(12):1171-1176.
23. Asare EA, Washington MK, Gress DM, Gershenwald JE, Greene FL. Improving the quality of cancer staging: Cancer Staging. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(4):261–3.