

### Carcinoma espinocelular cutáneo de alto riesgo y el rol emergente del linfonodo centinela

Cristián Navarrete-Dechent<sup>1</sup>, Pablo Uribe.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Unidad de Melanoma y Cáncer de piel, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

El carcinoma espinocelular cutáneo (CEC) es un tumor maligno originado de los queratinocitos de la epidermis o sus anexos.<sup>1</sup> Es localmente invasor y tiene el potencial de generar metástasis ganglionares regionales y a otros órganos. Representa el 20% de todos los cánceres de piel no melanoma (CPNM), siendo segundo en frecuencia después del carcinoma basocelular; pese a esto, es la causa principal de muerte en el grupo de los CPNM.<sup>2</sup>

La incidencia de CEC es variable según la serie y está ampliamente influenciada por la localización geográfica,<sup>3</sup> con tasas más altas a menores latitudes y un riesgo durante la vida de un 9% – 14% en los hombres y un 4% – 9% en las mujeres.<sup>2</sup> Este riesgo está probablemente en aumento.<sup>3</sup>

#### Carcinoma Espinocelular Cutáneo de “alto riesgo”.

Afortunadamente, la mayoría de los CEC se asocian a un pronóstico favorable y son curables definitivamente mediante extirpación quirúrgica o terapias destructivas. En forma global, el CEC tiene una tasa de recurrencia a 5 años de un 8%; una tasa a 5 años de metástasis nodales y a distancia de <5%<sup>2,4</sup> y eventualmente un 1,5% – 2% de los pacientes morirá por la enfermedad.<sup>5,6</sup> Cuando ocurren metástasis ganglionares, la sobrevida disminuye notablemente a 50% – 70%.<sup>7,8</sup>

El CEC de alto riesgo se caracteriza por un comportamiento biológico agresivo y un aumento del riesgo de recurrencias loco-regionales y de metástasis ganglionares y a distancia. En este subgrupo de pacientes la tasa de recurrencia local varía entre un 10% a un 50% y las tasas de metástasis nodales regionales y a distancia varían en el mismo rango.<sup>9</sup>

Un estudio mostró que la tasa de supervivencia específica a 3 años es de un 70% para pacientes con CEC de alto riesgo (definidos como aquellos pacientes que se presentaron con lesiones > 4 cm ó con invasión perineural ó que sobrepasaban el tejido subcutáneo). Por el contrario, en el mismo estudio, los pacientes con CEC que no cumplieron ninguno de los 3 criterios de alto riesgo, tenían una tasa de supervivencia específica a 3 años de un 100%.<sup>10</sup>

Se ha realizado mucho esfuerzo tratando de definir y delimitar claramente este grupo de pacientes con un CEC de “alto riesgo”, y así orientar de mejor manera la etapificación, el tratamiento y el seguimiento. Muchos estudios han identificado “factores de alto riesgo” que deben hacernos sospechar un comportamiento agresivo y mal pronóstico, a saber: diámetro > 2 cm, crecimiento rápido, profundidad (Breslow) > 2 mm, nivel de Clark > IV, bordes irregulares, moderado/pobremente diferenciado, subtipo desmoplástico, invasión perineural, tumor recurrente, aparición en sitios de radioterapia previa o inflamación crónica (CEC de novo), inmunosupresión, desórdenes genéticos (Xeroderma pigmentoso), entre otros.<sup>4-6,9,11-14</sup>

Estos “factores de riesgo” no son reconocidos por todos los autores y la definición de “CEC de alto riesgo” tampoco es uniforme. El número de características necesarias para identificar un CEC como “alto riesgo” es variable; algunos autores consideran suficiente la presencia de sólo 1 criterio, mientras que otros la presencia de 2 o más.<sup>12,13,15</sup>

El American Joint Committee on Cancer (AJCC), en su séptima edición, incluyó los siguientes factores de riesgo basándose en un nivel de evidencia bajo: tamaño > 2 cm en su eje mayor, pobremente diferenciado/indiferenciado, sitio primario pabellón auricular o labio no mucosa, grosor > 2 mm, nivel de Clark > IV e invasión perineural.<sup>16</sup>

El grosor tumoral es un importante factor pronóstico; en pacientes con CEC con < 2 mm de grosor ninguno desarrolló metástasis ganglionares; por el contrario, los pacientes con una profundidad entre 2.1 y 6.0 mm un 4% desarrolló metástasis y en aquellos con un grosor > 6.0 mm un 16% desarrolló metástasis.<sup>4</sup>

#### La racionalidad del linfonodo centinela en CEC.

El CEC generalmente produce metástasis vía linfática con compromiso de linfonodos regionales antes que las metástasis a distancia en un 80% – 85% de los casos.<sup>17,18</sup> La presencia de compromiso nodal es un importante factor pronóstico de supervivencia.<sup>10,19,20</sup> De este modo, es probable

que el tratamiento precoz de linfonodos con compromiso tumoral subclínico podría llevar a una disminución en el número de muertes por CECc, antes del compromiso de múltiples ganglios linfáticos.<sup>21</sup>

Tener compromiso de un solo linfonodo, en contraste a compromiso de múltiples ganglios linfáticos confiere un aumento de 2.2 veces la sobrevida libre de enfermedad.<sup>20</sup> En otro estudio en que se incluyeron 266 pacientes con CECc de alto riesgo de cabeza y cuello con metástasis ganglionares solo 17% de los pacientes tenía metástasis de manera simultánea al momento de la presentación del CECc primario. Un 56% de los pacientes desarrolló el compromiso ganglionar después del tratamiento del CECc primario en una mediana de 11 meses desde el diagnóstico.<sup>22</sup> Este estudio sugiere que en estos pacientes podrían haberse encontrado linfonodos comprometidos de forma subclínica (examen físico y radiológico) de manera precoz. Es por esta hipótesis que surge el concepto de linfonodo centinela (LNC) en CECc.

El LNC corresponde a una técnica mínimamente invasiva para evaluar los linfonodos a los cuales un sitio anatómico comprometido por un tumor realiza el drenaje local, cuando no es ni clínica ni radiológicamente objetivable, pero existe un riesgo considerable de presentarlo. El LNC es un procedimiento de rutina en algunos de casos de melanoma<sup>23,24</sup> y de cáncer de mama<sup>25,26</sup> y ha sido validado como un factor pronóstico independiente en este grupo de pacientes.<sup>9</sup>

El riesgo de eventos adversos y complicaciones por el LNC es bajo y poco frecuente. Los riesgos se extrapolan del cáncer de mama y melanoma donde el procedimiento se realiza hace muchos más años e incluyen reacciones alérgicas/anafilaxis al colorante usado intraoperatoriamente,<sup>17</sup> linfedema,<sup>27</sup> infecciones operatorias, hematomas, seromas, fístula linfática cutánea y dehiscencia.<sup>28</sup>

En melanoma, se utiliza un corte de 10% de riesgo de extensión ganglionar para la realización de LNC. En CECc, pese a que la estratificación de "alto riesgo" no es perfecta, ese 10% se logra con muchos de los factores de alto riesgo detallados en la Tabla 1.<sup>28, 29</sup>

Una limitación importante para la realización de LNC surge por las características demográficas de los pacientes que desarrollan un CECc; siendo la mayoría pacientes añosos, en los cuales habría que decidir cuidadosamente la relación riesgo/beneficio de la técnica.

**Tabla 1**

Tamaño > 2 cm†¶
Profundidad > 2 mm† o Clark IV y V†
Pobremente o indiferenciado a la histología†¶
Invasión perineural†¶
Zona: labio o pabellón auricular†
Inmunosupresión: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trasplante de órgano sólido</li> <li>• Leucemia linfática crónica</li> </ul>
Subtipo histológico agresivo (desmoplástico, adenoescamoso, basoescamoso)
Tumor recurrente

**Tabla 1**

† Factores incluidos por el manual AJCC-7 de CECc.

¶ Factores de riesgo incluidos en el meta-análisis de Schmitt et al.<sup>28</sup> Se incluyó además invasión tumoral más allá del tejido subcutáneo (excluyendo invasión ósea).

## Linfonodo centinela para CECc de alto riesgo.

La evidencia disponible actualmente es de mala calidad e incluye reportes de casos, series de casos y algunas revisiones sistemáticas de estas publicaciones. Hasta la fecha no existen estudios aleatorizados, controlados, que evalúen la efectividad de manera prospectiva.<sup>21</sup>

Un reciente meta-análisis de Schmitt et al<sup>28</sup> mostró un 12.3% de metástasis nodales pesquisadas por LNC en pacientes con CECc de alto riesgo, con una tasa de falsos negativos de un 2.6%. Los autores recalcan la importancia de definir de una manera estricta el grupo de "alto riesgo" y sobre las falencias de la etapificación mediante el AJCC-7.

En su análisis, consideran como factor de riesgo independiente para compromiso nodal y como punto de corte para la realización de LNC, aquellos tumores primarios con diámetro mayor clínico > 2 cm ó la presencia de 2 ó más factores de riesgo independiente del tamaño (Tabla 1).

Existen claras limitaciones en el análisis y aplicación clínica de las conclusiones de este estudio, debido a la heterogeneidad en los criterios de inclusión de cada una de las series de casos y la falta de estudios controlados bien diseñados.

## Linfonodo centinela en melanoma, CEC vulvar, CEC de cavidad oral y conclusión.

En otras patologías se ha demostrado el uso de la biopsia del ganglio centinela tanto en el pronóstico como en la mejoría de las tasas de supervivencia. El reporte final del estudio MSLT-1 en melanoma, en donde se comparó LNC versus observación nodal, mostró que en los pacientes con melanoma de grosor intermedio (1.0 – 4.0 mm de Breslow), la tasa de sobrevida libre de enfermedad es mejor en el grupo LNC que en el observación con un 24% menos de recurrencias o metástasis. Además, se demostró claramente que la presencia de metástasis ganglionares pesquisadas por LNC, disminuye la sobrevida específica por melanoma (sobrevida hasta la muerte por melanoma) 3.09 veces en comparación a los pacientes con LNC negativos (85.1% vs 62.1%), lo que otorgaría un claro factor pronóstico al LNC. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo sometido a LNC y el grupo con observación ganglionar en la sobrevida específica por melanoma a 10 años.<sup>23</sup>

Otra patología no completamente homologable al CECc es el CEC vulvar (CECv).<sup>30</sup> En esta patología se ha propuesto para minimizar la morbilidad de la linfadenectomía radical bilateral. En un estudio que incluyó a 459 mujeres con CECv de profundidad < 1 mm, limitadas a la vulva, de 2 a 6 cm de diámetro y sin compromiso ganglionar clínico se les realizó LNC. Encontraron una positividad de 31.6%. Al igual que en CECc, la presencia de metástasis ganglionares encontradas mediante LNC se correlacionó al tamaño tumoral primario. Se encontró un 26.4% de positividad cuando el tamaño tumoral fue de 2.0 a 3.9 cm y una positividad de 40.9% cuando el tamaño fue de 4.0 a 6.0 cm ( $p=0.0029$ ).<sup>31</sup> Del mismo modo, el estudio GROINSS-V mostró que la tasa de supervivencia a 5 años fue de un 97% cuando se encontraron células tumorales aisladas en el LNC, de 88% cuando se encontraron metástasis nodales de < 2 mm, de 70% cuando fueron de 2 a 5 mm y de 69% cuando fueron >5 mm.<sup>32</sup> Otro estudio mostró que si el LNC fue negativo, la tasa de supervivencia a 3 años fue de 97%.<sup>33</sup>

Por último, se puede obtener mayor información indirecta desde el CEC de cavidad oral (CECCO) en el cual se generan metástasis ganglionares en etapas precoces en un 20% – 30% de los pacientes. En este grupo de pacientes el LNC ha mostrado disminuir la morbilidad, mejorar la identificación de ganglios comprometidos y mejoría en la evaluación de especímenes quirúrgicos en comparación al protocolo estándar de la disección cervical supraomohioidea.<sup>34</sup>

Si el LNC mejora la sobrevida libre de enfermedad o la sobrevida específica en pacientes con CECc de alto riesgo,

a diferencia del melanoma o si predice efectivamente el pronóstico, son aún preguntas que distan mucho de una respuesta certera y basada en evidencia de buena calidad. Con la evidencia actual podemos concluir que el CECc de alto riesgo es un tumor cutáneo que conlleva a un riesgo considerable de metástasis ganglionares y a distancia, así como un riesgo de mortalidad.

Actualmente existe evidencia de mala calidad, que podría apoyar la realización de LNC en tumores clasificados como T2 de la AJCC-7, ya sea por diámetro > 2 cm o porque tienen más de 2 factores de “alto riesgo” (Tabla 1). Debido a que la probabilidad de encontrar metástasis ganglionares supera el 10% en este grupo (y es ese el umbral usado en melanoma para justificar la realización de LNC),<sup>28</sup> creemos que deben discutirse los pros y los contras de LNC con el paciente y el equipo tratante; sin embargo, esta técnica no puede ser considerada como un estándar en el manejo de los CECc en la actualidad. Se necesitan estudios clínicos de mejor calidad metodológica para evaluar la real utilidad del LNC en CECc, tanto en la estimación del pronóstico, como en el cambio favorable de la historia natural de la enfermedad asociada a este procedimiento.

## Referencias bibliográficas

1. Motley R, Kersey P, Lawrence C, Dermatologists BAO, Surgeons BAO, Royal College of Radiologists FcoCO. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2002; 146(1): 18-25.
2. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2001; 344(13): 975-83.
3. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012; 166(5): 1069-80.
4. Brantsch KD, Meisner C, Schönfish 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.
5. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol.* 2013; 149(5): 541-7.
6. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(6): 957-66.
7. Kelder W, Ebrahimi A, Forest VI, Gao K, Murali R, Clark JR. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma with regional metastases: the prognostic importance of soft tissue metastases and extranodal spread. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(1): 274-9.

8. Brunner M, Ng BC, Veness MJ, Clark JR. Assessment of the new nodal classification for cutaneous squamous cell carcinoma and its effect on patient stratification. *Head Neck*. 2014.
9. Kwon S, Dong ZM, Wu PC. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: clinical experience and review of literature. *World J Surg Oncol*. 2011; 9: 80.
10. 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.
11. Renzi C, Caggiati A, Mannooranparampil TJ, Passarelli F, Tartaglione G, Pennasilico GM, et al. Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: case series and review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2007; 33(3): 364-9.
12. Nuño-González A, Vicente-Martin FJ, Pinedo-Moraleda F, López-Estebarez JL. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2012; 103(7): 567-78.
13. Martorell-Calatayud A, Sanmartín Jimenez O, Cruz Mojarrieta J, Guillén Barona C. Cutaneous squamous cell carcinoma: defining the high-risk variant. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104(5): 367-79.
14. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(2): 253-61.
15. Veness MJ. Defining patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol*. 2006; 47(1): 28-33.
16. American Joint Committee on Cancer. Cutaneous squamous cell carcinoma and other cutaneous carcinomas. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010.
17. Rastrelli M, Soteldo J, Zonta M, Trifirò G, Mazzarò G, Vitali GC, et al. Sentinel node biopsy for high-risk cutaneous nonanogenital squamous cell carcinoma: a preliminary result. *Eur Surg Res*. 2010; 44(3-4): 204-8.
18. Vauterin TJ, Veness MJ, Morgan GJ, Poulsen MG, O'Brien CJ. Patterns of lymph node spread of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2006; 28(9): 785-91.
19. Veness MJ, Palme CE, Smith M, Cakir B, Morgan GJ, Kalnins I. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes (nonparotid): a better outcome with surgery and adjuvant radiotherapy. *Laryngoscope*. 2003; 113(10): 1827-33.
20. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, Gebiski V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope*. 2005; 115(5): 870-5.
21. Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg*. 2006; 32(11): 1309-21.
22. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer*. 2006; 106(11): 2389-96.
23. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 370(7): 599-609.
24. Balch CM, Gershenwald JE. Clinical value of the sentinel-node biopsy in primary cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 370(7): 663-4.
25. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2014; 32(13): 1365-83.
26. Chen AY, Halpern MT, Schrag NM, Stewart A, Leitch M, Ward E. Disparities and trends in sentinel lymph node biopsy among early-stage breast cancer patients (1998-2005). *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100(7): 462-74.
27. Sener SF, Winchester DJ, Martz CH, Feldman JL, Cavanaugh JA, Winchester DP, et al. Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer*. 2001; 92(4): 748-52.
28. Schmitt AR, Brewer JD, Bordeaux JS, Baum CL. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of American Joint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system. *JAMA Dermatol*. 2014; 150(1): 19-24.
29. Karia PS, Schmults CD. Screening for nodal metastasis and its challenges: nodal needles in the SCC haystack. *JAMA Dermatol*. 2014; 150(1): 16-7.
30. Herr D, Juhasz-Boess I, Solomayer EF. Therapy for Primary Vulvar Carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014; 74(3): 271-5.
31. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(31): 3786-91.
32. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, de Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol*. 2010; 11(7): 646-52.
33. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(6): 884-9.
34. Coughlin A, Resto VA. Oral cavity squamous cell carcinoma and the clinically n0 neck: the past, present, and future of sentinel lymph node biopsy. *Curr Oncol Rep*. 2010; 12(2): 129-35.