

RECOMENDACIONES  
DE CALIDAD PARA EL  
ABORDAJE DEL

# CARCINOMA ESCAMOSO CUTÁNEO



Fundación para la  
Excelencia y la  
Calidad de la  
Oncología



RECOMENDACIONES  
DE CALIDAD PARA  
ELABORDAJE DEL

# CARCINOMA ESCAMOSO CUTÁNEO

Una iniciativa científica de



Fundación para la  
Excelencia y la  
Calidad de la  
Oncología

Con la colaboración de



Con el soporte científico de





---

# Comité científico

## **Alfonso Berrocal Jaime**

Servicio de Oncología Médica  
del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Fundación ECO, Madrid.

## **Almudena García Castaño**

Servicio de Oncología Médica  
del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

## **Eva Muñoz Couselo**

Servicio de Oncología Médica  
del Hospital Universitario Vall d' Hebron, Barcelona

## **Ainara Soria Rivas**

Servicio de Oncología Médica  
del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

## **Vanessa Gabriela Jerviz Guía**

Servicio de Oncología Radioterápica  
del Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada

## **Javier Cañueto Álvarez**

Servicio de Dermatología  
del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

## **Susana Puig Sardá**

Servicio Dermatología  
del Hospital Clínic de Barcelona

## **Onofre Sanmartín Jiménez**

Servicio de Dermatología  
del Instituto Valenciano de Oncología

## **Josep Oriol Bermejo Segú**

Servicio de Cirugía Plástica  
del Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona

## **Ana María López López**

Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial  
del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid



---

# Índice

<b>SIGLAS Y ABREVIATURAS</b>	<b>8</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>9</b>
1.1 Justificación	9
1.2 Objetivos del documento	9
<b>2. METODOLOGÍA</b>	<b>10</b>
Fase 1. Revisión de la evidencia y elaboración del primer borrador de recomendaciones	11
Fase 2. Consenso Delphi-RAND/UCLA adaptado	13
Fase 3. Documento final	15
<b>3. RECOMENDACIONES DE CALIDAD PARA EL ABORDAJE DEL CARCINOMA ESCAMOSO CUTÁNEO</b>	<b>16</b>
Bloque I. Manejo Inicial del Paciente con CEC	16
Bloque II. Tratamiento de Pacientes de Bajo y Alto Riesgo	21
Bloque III. Manejo de la Recaída	33
Bloque IV. Manejo de la Enfermedad Extendida	34
Bloque V. Tratamiento de Soporte y Paliativo	45
<b>4. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>47</b>
ANEXO I. Metodología de búsqueda bibliográfica	52
ANEXO II. Clasificación de los niveles de evidencia de Oxford	58
ANEXO III. Recomendaciones llevadas a valoración Delphi RAND-UCLA	60
ANEXO IV. Expertos que han participado en la metodología de consenso Delphi RAND-UCLA	62

## SIGLAS Y ABREVIATURAS

Sigla o Abreviatura	Significado
5-FU	5-FluoroUracilo
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASTRO	Sociedad Americana de Oncología Radioterápica
BAG	Biopsia por Punción con Aguja Gruesa
BSGC	Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela
BWH	<i>Brigham and Women's Hospital</i>
CCB	Carcinoma de Células Basales
CEC	Carcinoma Escamoso Cutáneo
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
IC	Intervalo de confianza
IPN	Invasión Perineural
LLC	Leucemia Linfática Crónica
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ORR	Tasa de Respuesta Objetiva
PAAF	Biopsia con Aspiración de Aguja Fina
PDEMA	<i>Peripheral and Deep En Face Margin Assessment</i>
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
RM	Resonancia Magnética
RT	Radioterapia
RTA	Radioterapia adyuvante
RTP	Radioterapia Paliativa
SG	Supervivencia general
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
TC	Tomografía Computarizada
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Justificación

El **carcinoma escamoso cutáneo** (CEC) es una forma de **cáncer de piel** que afecta a **las células escamosas** que componen las capas medias y externa de la piel. El CEC surge, en la mayoría de los casos, como resultado de la exposición prolongada a la **radiación ultravioleta**. Generalmente, no se trata de una patología mortal, pero sí **puede ser agresiva** al crecer o diseminarse a otras partes del cuerpo, causando así **complicaciones más severas**.<sup>1</sup>

La asistencia a estos pacientes es **cada vez más compleja** y **requiere un abordaje multidisciplinar** que involucre a **diferentes especialistas** y profesionales sanitarios. Sin embargo, **no existe un consenso** generalizado en España sobre **algunos aspectos** del abordaje de esta enfermedad relativos a su diagnóstico y su tratamiento.

En este contexto, la **Fundación para la Excelencia y la Calidad de la Oncología** (Fundación ECO), en línea con su misión de garantizar la **excelencia en la asistencia oncológica** a los enfermos de cáncer aunando los esfuerzos de expertos referentes en el ámbito de la oncología, ha impulsado este proyecto cuyo objetivo ha sido la elaboración de **un documento de consenso** que cuente con **recomendaciones para el abordaje del CEC**, y así contribuir a **mejorar la asistencia sanitaria** que reciben los pacientes y a **reducir la variabilidad clínica no justificada**.<sup>2</sup>

## 1.2 Objetivos del documento

El objetivo del presente **documento de consenso** es emitir **recomendaciones de calidad para el abordaje del CEC** que contribuyan a **promover la mejora continua de la asistencia sanitaria** y a **reducir la variabilidad clínica** en el manejo de la enfermedad.

El documento se estructura en forma de **preguntas** y respuestas sobre **situaciones de relevancia clínica que pueden generar dudas en cuanto a su abordaje**, por no existir para ellas, hasta ahora, un consenso claramente definido.

Tras identificar estas situaciones, el documento recoge una serie de **recomendaciones de calidad basadas en la evidencia científica** disponible, desarrolladas con la **participación de un grupo de expertos** y aplicables en el sistema sanitario **español y europeo**, en cuanto a:

- + la **detección y el diagnóstico** del CEC
- + la **toma de decisiones** clínicas
- + el **tratamiento** de los pacientes con CEC
- + el **seguimiento** de los pacientes con CEC

<sup>1</sup> Carcinoma de células escamosas de la piel. Mayo Clinic. Disponible en: [mayoclinic.org/cec](https://www.mayoclinic.org/cec)

<sup>2</sup> Fuente: Sobre ECO. Fundación ECO. Disponible en: <https://fundacioneco.es/sobre-eco/>

## 2. METODOLOGÍA

Para la elaboración de este documento, **se conformó un Grupo de Trabajo** responsable del proyecto, compuesto por 10 profesionales de distintas especialidades (ver tabla 1).

Tabla 1. Miembros del Grupo de Trabajo del proyecto.

Nombre	Especialidad	Centro
Josep Oriol Bermejo Segú	Cirugía Plástica	Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona
Alfonso Berrocal Jaime	Oncología Médica	Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
Javier Cañueto Álvarez	Dermatología	Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
Almudena García Castaño	Oncología Médica	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander
Vanessa Gabriela Jerviz Guía	Oncología Radioterápica	Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada
Ana María López López	Cirugía Oral y Maxilofacial	Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid
Eva Muñoz Couselo	Oncología Médica	Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona
Susana Puig Sardá	Dermatología	Hospital Clínic de Barcelona
Onofre Sanmartín Jiménez	Dermatología	Instituto Valenciano de Oncología
Ainara Soria Rivas	Oncología Médica	Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

En cuanto a la metodología del proyecto, éste se ha desarrollado en 3 fases de trabajo.



Figura 1. Esquema de las fases del proyecto.

## Fase 1. Revisión de la evidencia y elaboración del primer borrador de recomendaciones

En primer lugar, tras una primera **reunión conjunta** y posteriores **reuniones de trabajo** en grupos reducidos **en función de la especialidad clínica**, los expertos del Grupo de Trabajo plantearon **preguntas de relevancia** para el abordaje del CEC a las que debía darse respuesta, estructuradas según los siguientes bloques:

Tabla 2. Bloques de organización de las preguntas.

Bloque I. Manejo Inicial del Paciente con CEC
Pregunta 1. ¿Cuáles deberían ser las principales características de los comités de tumores en onco-dermatología?
Pregunta 2. ¿Qué debe contener un informe de anatomía patológica de CEC?
Pregunta 3. ¿Qué criterios definen a las enfermedades con alto riesgo en cabeza y cuello?
Pregunta 4. ¿Qué criterios definen a las enfermedades con alto riesgo en otras localizaciones?
Pregunta 5. ¿Cuál es el tiempo máximo hasta el tratamiento quirúrgico?
Bloque II. Tratamiento de Pacientes de Bajo y Alto Riesgo
Pregunta 6. ¿Cuándo se recomienda cirugía de Mohs en el CEC?
Pregunta 7. ¿Qué márgenes se deben emplear en la extirpación de un CEC, según las características de tumor?
Pregunta 8. ¿Qué se debe hacer ante un margen positivo?
Pregunta 9. ¿Cuándo tendría indicación el tratamiento intralesional en el CEC?
Pregunta 10. ¿Cuál es el papel del ganglio centinela?
Pregunta 11. ¿En qué situaciones clínicas debe realizarse un estudio de extensión y qué criterios utiliza?
Pregunta 12. ¿En qué casos sería necesario administrar un tratamiento sistémico adyuvante?
Pregunta 13. ¿Qué intervalo de tiempo tras la cirugía es adecuado para un tratamiento adyuvante?
Pregunta 14. ¿Cuál es el papel de la linfadenectomía profiláctica en cáncer de piel de cabeza y cuello de alto riesgo?
Pregunta 15. ¿En qué casos se plantearía diferir la reconstrucción?
Pregunta 16. ¿Cuáles son las indicaciones de la radioterapia como tratamiento radical?
Pregunta 17. ¿Cada cuánto tiempo hay que revisar a pacientes de bajo riesgo y de alto riesgo? ¿Qué técnicas se deben usar para ello?
Bloque III. Manejo de la Recaída
Pregunta 18. ¿Cuáles son las indicaciones de la cirugía de rescate?
Bloque IV. Manejo de la Enfermedad Extendida
Pregunta 19. ¿Cuál es el papel de la radioterapia en la adyuvancia sobre el tumor primario?
Pregunta 20. ¿Cuál es el papel de la radioterapia profiláctica sobre los territorios ganglionares de drenaje?

Pregunta 21. ¿Cuál es el papel de la radioterapia sobre los territorios ganglionares de drenaje con N positivo o extensión extracapsular?

Pregunta 22. ¿Cuál es la definición de enfermedad localmente avanzada no resecable no subsidiaria de tratamiento radical?

Pregunta 23. ¿Cuál es la primera línea de tratamiento sistémico de enfermedad no subsidiaria de tratamiento loco-regional?

Pregunta 24. ¿Qué criterios se deben seguir para realizar las reevaluaciones de respuesta de los pacientes con tratamiento sistémico?

Pregunta 25. ¿Cuál es el papel de la quimioterapia?

Pregunta 26. ¿Cuál es el papel de los inhibidores de EGFR?

Pregunta 27. ¿Cómo sería el manejo de un paciente con VIH? ¿Y con otras infecciones víricas crónicas? ¿Y con Leucemia Linfática Crónica (LLC)? ¿Y trasplantado? ¿Y con enfermedad autoinmune?

#### Bloque V. Tratamiento de Soporte y Paliativo

Pregunta 28. ¿Cómo puede optimizarse el manejo de los tratamientos de soporte?

Pregunta 29. ¿En qué casos están indicadas la cirugía, la radioterapia y la electroquimioterapia paliativas?

A continuación, se llevó a cabo una **búsqueda exhaustiva de la bibliografía**, (ver **Anexo I**) para la identificación de artículos que permitieran dar respuesta a las preguntas planteadas. Para cada pregunta se diseñó una **estrategia de búsqueda** con palabras clave específicas. De esta manera se identificaron un **total de 143 artículos** que, tras ser valorados por el Grupo de Trabajo en función de su relevancia clínica y utilidad para el proyecto, **se seleccionaron 55 artículos** para su revisión, a los que **se sumaron 28 referencias** facilitadas por los propios expertos.

Para cada pregunta, se elaboró un resumen de la evidencia científica disponible, clasificada en 5 niveles de evidencia (niveles 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4, 5) según el Centro para la Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (ver **Anexo II**). A partir de esta evidencia y de las conclusiones extraídas de la misma, se elaboraron **recomendaciones de calidad** para cada cuestión planteada, y se estableció el nivel de evidencia y el **grado de recomendación** según la clasificación de los niveles de evidencia A, B, C, D del Centro para la Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (ver **Anexo II**).

Tanto las conclusiones de la evidencia como las recomendaciones fueron **revisadas y validadas por todos los expertos** en un **taller de trabajo**, en el cual además se consensuaron los criterios para la selección de preguntas que debían ser **valoradas a continuación siguiendo la metodología Delphi-RAND/UCLA adaptada** (ver **Anexo III**). En este sentido, se llevaron a Delphi:

- + las recomendaciones con un nivel de evidencia menor de 3 y un grado de recomendación inferior a B.
- + las recomendaciones para las cuales no hubo un consenso por parte del Grupo de Trabajo.

## Fase 2. Consenso Delphi-RAND/UCLA adaptado

En total, 16 recomendaciones se valoraron por un **Panel de Expertos externo** (ver **Anexo IV**) siguiendo la metodología de consenso **Delphi-RAND/UCLA**<sup>3</sup>.

Tabla 3. Composición del panel de expertos para la valoración de la necesidad de las recomendaciones de calidad para el abordaje del CEC en las dos rondas Delphi.

Especialidad	Nº de expertos participantes en la primera ronda	Nº de expertos participantes en la segunda ronda
Dermatología	11	10
Cirugía	9	9
Oncología Médica	17	17
Oncología Radioterápica	4	4
<b>TOTAL</b>	<b>41</b>	<b>40</b>

Durante la **primera ronda** individual de consenso Delphi-RAND/UCLA, se valoró la **adecuación** de las recomendaciones de calidad emitidas en función de la siguiente definición:

- + La recomendación se considerará **adecuada** cuando el beneficio para la salud que se espera obtener de su aplicación supera con un gran margen a las posibles consecuencias negativas o riesgos que se puedan producir.
- + La recomendación se considerará **inadecuada** cuando las posibles consecuencias negativas sobrepasan los posibles efectos beneficiosos.
- + La adecuación de la recomendación es **dudosa** cuando los riesgos son aproximadamente iguales a los beneficios, o no hubiera opinión a favor o en contra.

Los expertos valoraron la adecuación de cada una de las recomendaciones emitidas mediante una **valoración ordinal siguiendo la escala Likert (del 1 al 9)**.

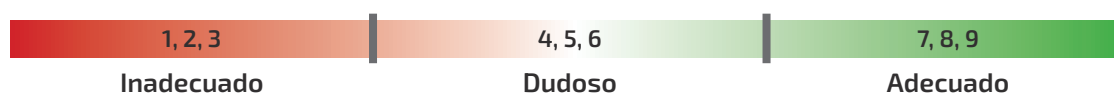


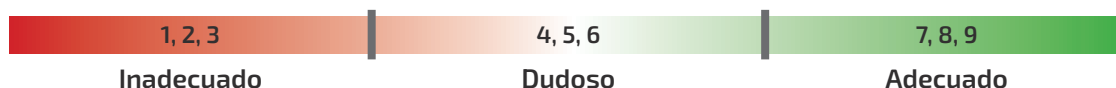
Figura 2. Escala Likert para la valoración de la adecuación de las recomendaciones en la primera ronda de consenso Delphi.

<sup>3</sup> Fuente: The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Kathryn Fitch, Steven J. Bernstein, María Dolores Aguilar, Bernard Burnand, Juan Ramón LaCalle, Pablo Lázaro, Mirjam van het Loo, Joseph McDonnell, John Paul Vader, James P. Kahan, Prepared for Directorate General XII, European Commission.

Durante la **segunda ronda** individual de consenso Delphi-RAND/UCLA, se valoró la **necesidad** de las recomendaciones de calidad emitidas. La recomendación se considera **necesaria** cuando cumple las siguientes condiciones:

- + Se trata de una **recomendación adecuada**.
- + Se consideraría “**cuidado negligente**” o mala atención el no aplicarla.
- + Hay una **probabilidad razonable de que** este procedimiento **beneficie al paciente** (una recomendación puede ser adecuada incluso si hubiera una baja probabilidad de que beneficie al paciente, siempre que este beneficio sea mayor que los riesgos, pero no se consideraría necesaria).
- + **El beneficio** que el paciente puede obtener **no es pequeño**. (una recomendación puede ser adecuada incluso si tuviera un beneficio pequeño, pero no se consideraría necesaria).

Los expertos valoraron la necesidad de cada una de las recomendaciones emitidas mediante una **valoración ordinal siguiendo la escala Likert (del 1 al 9)**.



**Figura 3.** Escala Likert para la valoración de la necesidad de las recomendaciones en la segunda ronda de consenso Delphi.

De manera adicional, en ambas rondas se ofreció la posibilidad de **aportar comentarios y observaciones** sobre cada una de las recomendaciones, así como de añadir **propuestas para la mejora** de la redacción.

Para **analizar el grado de consenso** alcanzado sobre la adecuación y la necesidad de las recomendaciones en cada una de las rondas de valoración, se empleó la posición de la **mediana de las puntuaciones** y el **nivel de concordancia**, definido de la siguiente forma:

- + **Acuerdo:** No más de 1/3 (**33,33%**) panelistas califican la recomendación fuera de la región de 3 puntos (1-3; 4-6; 7-9) que contiene la mediana. Es decir, al menos 2/3 (**66,67%**) de los panelistas puntúan en el rango que contiene la mediana.
- + **Desacuerdo:** al menos 1/3 (**33,33%**) de los panelistas califican la recomendación en la región 1-3, y al menos 1/3 (**33,33%**) de los panelistas la califican en la región 7-9.
- + **Indeterminado:** resto de casos que **no cumplen las anteriores**.

Tras cada ronda de valoración, se celebraron **Talleres** con el Grupo de Trabajo para la **revisión de estas recomendaciones** y de los comentarios recogidos durante las rondas de valoración. En concreto, se revisaron aquellas recomendaciones que **no fueron valoradas como adecuadas o necesarias** (grado de adecuación/necesidad <7), aquellas para las que el **nivel de consenso fue de indeterminado o de desacuerdo**, y también aquellas para las que se hicieron **comentarios y sugerencias de cambio** sustanciales.

### Fase 3. Documento final

Como resultado de las fases previas de trabajo, se obtuvo el **listado final de recomendaciones de calidad para el abordaje del carcinoma escamoso cutáneo**, que fue revisado y validado de manera individual por los miembros del Grupo de Trabajo.

## 3. RECOMENDACIONES DE CALIDAD PARA EL ABORDAJE DEL CARCINOMA ESCAMOSO CUTÁNEO

### Bloque I. Manejo Inicial del Paciente con CEC

**Pregunta 1. ¿Cuáles deberían ser las principales características de los comités de tumores en onco-dermatología?**

#### Recomendación

Se recomienda que los comités de tumores en onco-dermatología **incluyan, como mínimo, las siguientes especialidades** relacionadas con el **diagnóstico**: dermatología, radiología, medicina nuclear, patología; con el **tratamiento**: dermatología, cirugía, oncología radioterápica, oncología médica; y con el **soporte**: nutrición, enfermería de investigación y psicología.

#### Resumen de la evidencia<sup>1-5</sup>

Los comités de tumores en onco-dermatología deben estar formados por un abanico de diferentes especialistas, que abarquen de manera conjunta todos los aspectos del diagnóstico, tratamiento y soporte:

- + Especialidades relacionadas con el diagnóstico: dermatología, radiología, medicina nuclear, patología.
- + Especialidades relacionadas con el tratamiento: dermatología, cirugía, oncología radioterápica, oncología médica.
- + Especialidades relacionadas con el soporte: nutrición, enfermería de investigación, psicología.

De manera adicional, se puede contar con la participación de otros especialistas más específicos, según lo requieran las circunstancias de cada caso (p.ej. especialistas del equipo de imagen de Tomografía por Emisión de Positrones (PET)/Tomografía Computarizada (TC) o radiografía de tórax/Resonancia Magnética (RM).

La función principal de estos comités es la de deliberar y tomar la decisión acerca del abordaje de cada paciente de manera individualizada, esto es, considerando tanto sus características patológicas particulares como sus deseos y preferencias.

La función de estos comités resulta de especial relevancia en aquellas situaciones en las que las guías de práctica clínica son más ambiguas u ofrecen diferentes alternativas.



## Pregunta 2. ¿Qué debe contener un informe de anatomía patológica de CEC?

### Recomendación

Se recomienda que los informes de anatomía patológica incluyan los siguientes elementos:

- + **Tamaño** del tumor, grado de **diferenciación** y patrón de **crecimiento**.
- + **Grosor histológico** o profundidad de invasión: ya sea profundidad Breslow, en mm (medida a partir de la capa granular de la epidermis sana adyacente a la base del tumor), o el plano de tejido con la invasión más profunda (p.ej. dermis, tejido graso, fascia, músculo, pericondrio, periostio, cartílago u otro).
- + **Estado del margen** (presencia de células tumorales en los márgenes).
- + **Presencia de IPN**, definida como presencia de células tumorales alrededor de la vaina nerviosa de un nervio profundo o con un calibre superior o igual a 0,1mm, así como el calibre de dichos nervios afectados.
- + **Presencia de invasión linfovascular**.
- + **Tipo desmoplásico** y otra **histología de alto riesgo**, como adenoide, sarcomatoide o fusocelular.
- + **Adicionalmente**, y de manera opcional, **subtipo histológico de bajo riesgo** (p.ej. verrugosa o queroacantomatosa).

### Resumen de la evidencia<sup>5-9</sup>

Los informes de anatomía patológica proporcionan información de utilidad para el diagnóstico del CEC. De manera habitual, estos informes son presentados en un formato libre, en cuanto al texto se refiere. De manera general, los informes de anatomía patológica deberán incluir los factores de riesgo histológicos más relevantes para el estadiaje y pronóstico del CEC.

De manera particular, se indica que los siguientes elementos deberán estar incluidos en los informes de anatomía patológica:

- + Tamaño del tumor, grado de diferenciación y patrón de crecimiento.
- + Grosor histológico o profundidad de invasión: ya sea profundidad Breslow, en mm (medida a partir de la capa granular de la epidermis sana adyacente a la base del tumor), o el plano de tejido con la invasión más profunda (p.ej. dermis, tejido graso, fascia, músculo, pericondrio, periostio, cartílago u otro).
- + Estado del margen (presencia de células tumorales en los márgenes).
- + Presencia de invasión perineural (IPN), definida como presencia de células tumorales alrededor de la vaina nerviosa de un nervio profundo o con un calibre superior o igual a 0,1mm, así como el calibre de dichos nervios afectados.
- + Presencia de invasión linfovascular.
- + Tipo desmoplásico y otra histología de alto riesgo, como adenoide, sarcomatoide o fusocelular.
- + Adicionalmente, y de manera opcional, subtipo histológico de bajo riesgo (p.ej. verrugosa o queroacantomatosa).

**Pregunta 3. ¿Qué criterios definen a las enfermedades con alto riesgo en cabeza y cuello?****Recomendación**

+ Los carcinomas escamosos cutáneos de localización en cabeza y cuello que presenten alguna de las siguientes características **deben considerarse de alto riesgo de recaída tras el tratamiento**, de enfermedad metastásica (especialmente nodal) o mortalidad específica:

- Tamaño tumoral **> 2 cm**
- **Invasión en profundidad** de más de 6 mm o más allá de la grasa
- Presencia de **IPN** de nervios de más de 0,1 mm de calibre o localizados a nivel del tejido celular subcutáneo
- **Pobre diferenciación** histológica
- Histología **desmoplásica**
- Variante **acantolítica, adenoescamosa o carcinosarcoma**
- Presencia de **invasión linfovascular** o **satelitosis**
- Localización en **sien, labio** o **pabellón auricular**
- Tumores **recurrentes** o con **mala definición de los márgenes**
- Afectación de **parótida**
- **Extensión** de la enfermedad a base de cráneo, por invasión local o por **IPN**
- Presencia de **erosión ósea**

En estos tumores, el tratamiento quirúrgico debe emplear **técnicas que estudien el 100% del margen**, y frecuentemente requieren **adyuvancia con RT**

+ Debe prestarse especial atención a **factores de muy alto riesgo**, es decir, asociados a diseminación metastásica y mortalidad específica tales como:

- Tamaño tumoral **superior a 4 cm**
- **Pobre diferenciación** histológica
- Presencia de **histología desmoplásica**
- **Invasión perineural** de nervios **de más de 0,1 mm** de grosor o localizados **más allá de la dermis**
- Invasión en **profundidad** de **más de 6 mm** o **más allá de la grasa**
- Presencia de **invasión linfovascular**.

En estos tumores debe realizarse un **estudio radiológico de extensión nodal** en la estadificación.

**Resumen de la evidencia<sup>5,9</sup>**

Los sistemas de estadificación más utilizados son el de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 8ª edición y el de Brigham Womans Hospital (BWH) y consideran como factores de alto riesgo el tamaño tumoral superior a 2 o 4 cm, el espesor tumoral superior a 6 mm o que se extienda más allá de la grasa, la IPN de nervios de calibre de más de 0,1 mm o situados más allá de la dermis y los CEC con pobre diferenciación histológica.

Precisamente, esta pobre diferenciación histológica es el principal factor diferencial entre los dos sistemas de estadificación empleados, y la que dota de un mayor valor predictivo positivo a la clasificación de BWH en la identificación de pacientes con riesgo de enfermedad metastásica. Los tumores pobremente diferenciados se definen como aquellos en los que no se encuentra apariencia de epitelio escamoso, por lo que la naturaleza de la lesión no puede sospecharse a no ser que se encuentren algunos puentes intercelulares o pequeños focos de queratinización o el contacto con una epidermis displásica con carcinoma in situ. Son frecuentes las formas fuso celulares y anaplásicas en las que se precisa estudio inmunohistoquímico con queratinas para demostrar la naturaleza de la lesión.

Además de estos factores de alto riesgo bien reconocidos, otros estudios de cohortes han mostrado en el análisis multivariante factores de riesgo adicionales asociados a recaída, enfermedad metastásica o mortalidad específica, tales como presencia de desmoplasia, localización en oreja, labio o sien, presencia de invasión linfovascular o satelitosis y alta velocidad de crecimiento. Del mismo modo, tumores con afectación ósea, afectación parotídea y extensión a la base del cráneo, representan ejemplos de enfermedad localmente avanzada que en sí mismo se consideran en las mencionadas guías ejemplos de factores de riesgo.

La desmoplasia se define como una reacción del estroma tumoral que cursa con producción excesiva de tejido conectivo, escasamente celular y rico en fibras de colágeno hipertróficas. La desmoplasia aparece en algunos tumores malignos epiteliales, responde a una activación excesiva de los fibroblastos del estroma tumoral y se acompaña de un crecimiento infiltrativo del tumor, en el que el tejido epitelial adopta un patrón cordonal que invade en profundidad, con una marcada extensión subclínica.

Del mismo modo, existen tumores con alto riesgo de extensión subclínica, que favorece la recaída local tras el tratamiento quirúrgico inicial. Estos son aquellos tumores con bordes mal definidos y los tumores recurrentes, en los que la cicatriz no permite diferenciar bien el nivel de invasión. Así mismo, e independientemente de la localización de la tumoración, los carcinomas escamosos cutáneos en pacientes inmunodeprimidos, ya sea por tratamiento inmunosupresor, neoplasia hematológica o infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), tienen un comportamiento más agresivo.

La variabilidad de los factores de alto riesgo propuestos se debe a la variabilidad de la evidencia reportada. Algunos de los factores de riesgo se han identificado en estudios retrospectivos con un número pequeño y/o heterogéneo de pacientes y se estudia su relación con diferentes evoluciones finales, no siempre comparables, tales como recurrencia local, metástasis ganglionar, metástasis a distancia, supervivencia específica de la enfermedad y supervivencia general (SG).

En este sentido la guía clínica de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) realiza una distinción entre tumores de alto riesgo (refiriéndose a alto riesgo de recaída local) y tumores de muy alto riesgo (refiriéndose a riesgo para la enfermedad metastásica o mortalidad específica). Considera tumores de muy alto riesgo aquellos que presentan alguno de los siguientes factores: tamaño superior a los 4 cm, pobre diferenciación histológica, presencia de desmoplasia, invasión en profundidad de más de 6 mm o más allá de la grasa, presencia de IPN de nervios de calibre superior a 0,1 mm o localizados más allá de la dermis y presencia de invasión linfovascular.

#### **Pregunta 4. ¿Qué criterios definen a las enfermedades con alto riesgo en otras localizaciones?**

##### **Recomendación**

Los criterios de alto riesgo de recaída, enfermedad metastásica o mortalidad específica aplicables a los carcinomas escamosos cutáneos de cabeza y cuello **se aplican también a los tumores de localización extracefálica** (ver recomendación 3). Debe tenerse **especial atención** con los carcinomas escamosos cutáneos de localización **en manos, pies, región pretibial o anogenital** por su **alto riesgo de recaída** tras tratamiento quirúrgico, por lo que se recomienda una **técnica quirúrgica que estudie el 100% del margen**.

##### **Resumen de la evidencia<sup>9</sup>**

El sistema de estadificación de la AJCC solo es aplicable a tumores de localización en cabeza y cuello, por lo que los datos deben obtenerse a partir de la guía clínica de la NCCN.

En este sentido, las localizaciones en manos, pies, región pretibial y anogenital se consideran de alto riesgo, independientemente del tamaño. Para estas localizaciones se recomienda tratamiento quirúrgico mediante técnicas que estudien el 100% del margen quirúrgico.

El resto de factores de alto riesgo estudiados en los tumores de cabeza y cuello son de aplicación también para los tumores de otras localizaciones.

#### **Pregunta 5. ¿Cuál es el tiempo máximo hasta el tratamiento quirúrgico?**

##### **Recomendación**

En base a la bibliografía analizada, se recomienda en aquellos **tumores de crecimiento rápido** (>4mm de crecimiento/mes) que se realice la intervención quirúrgica en un **tiempo máximo de 1 mes**.

##### **Resumen de la evidencia<sup>9,10</sup>**

La información analizada hace referencia a los tumores con velocidad de crecimiento mayores de 4mm/mes, los cuales exhiben un riesgo alto de progresión nodal, así como una reducción del tiempo hasta metástasis nodal.

## Bloque II. Tratamiento de Pacientes de Bajo y Alto Riesgo

### Pregunta 6. ¿Cuándo se recomienda cirugía de Mohs en el CEC?

#### Recomendación

En el caso de que se quieran **disminuir las implicaciones estéticas** en los carcinomas escamosos cutáneos de **bajo riesgo** localizados en zonas anatómicas donde **ahorrar tejido sano es esencial**, si está disponible, **se recomienda la cirugía de Mohs**, asegurando un **menor riesgo de recidivas**.

En los carcinomas escamosos cutáneos de **alto riesgo**, recidivados o ya intervenidos con márgenes afectos, **se recomienda la cirugía de Mohs**.

En cualquier caso, si el tamaño del tumor es **superior a 3 cm de diámetro**, se deberá **consensuar con el anatomopatólogo y con el comité multidisciplinar** el empleo de la cirugía de Mohs.

#### Resumen de la evidencia<sup>8,9,11-15</sup>

La cirugía de Mohs permite la evaluación intraoperatoria del 100% de los márgenes. Debe realizarse por cirujanos dermatólogos con formación y acreditación específica para la realización de este tipo de cirugía.

Es una de las alternativas terapéuticas para los carcinomas escamosos de bajo riesgo cuando quiera evitarse realizar los márgenes de 4 a 6 mm que deberían realizarse en estos tumores, ya que permite reducir el tejido sano extirpado. Está especialmente indicada en la reintervención de aquellos tumores de bajo riesgo que se han extirpado con márgenes afectos.

En los carcinomas escamosos de alto riesgo es la alternativa terapéutica de elección. Si no se realiza cirugía de Mohs o control intraoperatorio del 100% de los márgenes, se recomienda realizar cierre directo, injerto o cierre por segunda intención, y no utilizar plastias hasta tener la confirmación de los márgenes libres en el estudio en diferido del 100% de los márgenes.

**Pregunta 7. ¿Qué márgenes se deben emplear en la extirpación de un CEC, según las características de tumor?****Recomendación**

Existen **diversas alternativas** para el tratamiento de los carcinomas cutáneos de bajo riesgo como el curetaje y electrodesecación, la extirpación por afeitado, la cirugía de Mohs, la RT y la escisión convencional.

En lo referente a los **márgenes quirúrgicos** en el **tratamiento escisional** del carcinoma cutáneo en **tumores de bajo riesgo**, se recomienda entre **4 a 6 mm**.

En **tumores de alto riesgo** las opciones terapéuticas son:

- + La **cirugía de Mohs** u otras formas de PDEMA (de primera línea en casos de muy alto riesgo).
- + La **escisión convencional** con márgenes, los márgenes deben ser más amplios, la guía europea recomienda entre **6-10 mm**.
- + En pacientes no candidatos a cirugía, la **RT** en ocasiones asociada a terapia sistémica, o la **terapia sistémica** en monoterapia si la RT no es curativa.

**Resumen de la evidencia<sup>8,9,16</sup>**

- + Los tumores cutáneos de bajo riesgo tienen varias opciones terapéuticas.
  - Curetaje de la lesión y electrodesecación, (aunque puede tener una menor tasa de curación que la escisión) o la escisión por afeitado.
  - Si la lesión aparenta infiltrar más allá de la dermis, es preferible la escisión por afeitado o la escisión quirúrgica antes que el curetaje y la electrodesecación.
  - La cirugía de Mohs u otra cirugía que informe sobre la totalidad de los márgenes laterales y profundos (*Peripheral and Deep En Face Margin Assessment*, PDEMA).
  - La radioterapia (RT) queda reservada para aquellos pacientes que no son candidatos a cirugía.
  - La escisión quirúrgica convencional: la guía europea, en CEC de bajo riesgo clínicamente bien definido con un diámetro menor de 2 cm, observa que un margen de 4 mm ha logrado tasas de curación del 95 % al 97 % en estudios prospectivos. Sin embargo, el diámetro del tumor es sólo un reflejo aproximado del grado real de agresividad del tumor y las características histológicas adicionales pueden aumentar el riesgo de afectación del margen, incluso en tumores más pequeños. Por lo tanto, las guías proponen constantemente márgenes entre 4 mm y 6 mm para tumores que carecen de características de alto riesgo. La guía europea recomienda un margen de 5 mm para tumores de bajo riesgo. Para este tipo de tumores, la guía clínica de la NCCN recomienda entre 4-6mm con un nivel de evidencia 2A.
- + En tumores cutáneos de alto riesgo o de muy alto riesgo existen tres opciones terapéuticas:
  - La cirugía de Mohs o PDEMA (que es de elección para tumores de muy alto riesgo);

### 3. RECOMENDACIONES DE CALIDAD PARA EL ABORDAJE DEL CARCINOMA ESCAMOSO CUTÁNEO

- La escisión quirúrgica convencional: la guía europea recomienda márgenes más amplios entre 6-10mm o cirugía de Mohs, con un consenso del 90%. La guía clínica de la NCCN, en su versión 1.2023 habla de márgenes más amplios que en los de bajo riesgo, sin concretar milímetros.
- En aquellos pacientes no candidatos a cirugía, se debe contemplar la posibilidad de RT asociada o no a terapias sistémicas, o las terapias sistémicas cuando la RT no va a ser curativa.

**Pregunta 8. ¿Qué se debe hacer ante un margen positivo?****Recomendación**

- + En tumores de bajo riesgo si los márgenes son positivos:
  - **Cirugía de Mohs**, u otra forma de **PDEMA**.
  - **Re-escisión** con control de márgenes habituales.
  - **RT** en pacientes no candidatos a cirugía.
- + En tumores de alto riesgo:
  - **Cirugía de Mohs** o **PDEMA** en primera línea.
  - **Re-escisión** con control de márgenes habituales si Mohs no es posible.
  - En pacientes de alto riesgo cuando no se pueden ampliar márgenes, puede ser necesario el uso de **terapias sistémicas** asociados a la **RT**, o en monoterapia cuando la RT no es curativa

**Resumen de la evidencia 8,9,17,18**

La guía europea recomienda ante un margen positivo la ampliación de márgenes siempre y cuando sea posible. En caso contrario, en pacientes no candidatos a cirugía o inoperables, se deberá valorar el empleo de radioterapia adyuvante (RTA).

Revelles-Peñas, en su estudio retrospectivo con la mayor cohorte de pacientes con márgenes positivos en el que compara las distintas actitudes terapéuticas (vigilancia, RT o ampliación de márgenes), concluye que la cirugía con márgenes libres debe considerarse siempre, incluso en tumores de bajo riesgo. Cuando los márgenes libres no se pueden conseguir, la RT postoperatoria en el lecho quirúrgico juega un papel importante en la prevención de recidivas locales. Sin embargo, no previene las metástasis o la muerte.

Robertson, en su estudio retrospectivo sobre carcinomas basocelulares y epidermoides cutáneos, obtiene resultados comparables en cuanto a términos de recidiva al realizar la ampliación con cirugía de Mohs o una escisión simple. Señala que la cirugía de Mohs es una buena opción para tratar tumores cutáneos con escisiones incompletas, pero que, en su experiencia, las ampliaciones de márgenes convencionales tienen también resultados aceptables. La guía clínica de la NCCN recomienda:

- + En tumores de bajo riesgo:
  - La cirugía de Mohs u otras formas de PDEMA.
  - Re-escisión.
  - En pacientes no candidatos a cirugía, RT.
- + En tumores de alto riesgo:
  - Margen positivo en Mohs: consensuar con el comité multidisciplinar las opciones de ampliar la cirugía si es posible, RT sistémica asociada o no a terapia sistémica o terapia sistémica si la RT no es curativa.
  - Margen positivo en escisión quirúrgica convencional de la lesión:
    - Se recomienda la cirugía de Mohs u otras formas de PDEMA.
    - Si no es posible, ampliación quirúrgica convencional.
  - En pacientes no quirúrgicos, valorar RT con intención curativa con opción de añadir tratamiento sistémico, y si la RT no es curativa valorar el tratamiento sistémico.



#### Pregunta 9. ¿Cuándo tendría indicación el tratamiento intralesional en el CEC?

##### Recomendación

El tratamiento intralesional debe **valorarse en el seno de un comité multidisciplinar** como **alternativa a la cirugía y RT**, en casos seleccionados en función del **riesgo-beneficio**, la **localización anatómica**, la **situación funcional** y las **preferencias del paciente**.

##### Resumen de la evidencia<sup>8,9,19-27</sup>

La evidencia sobre la utilidad del tratamiento intralesional en el carcinoma escamoso cutáneo procede de series de casos, por lo general de escaso número, y de casos aislados. Existe bastante heterogeneidad en las dosis recomendadas de los diferentes tratamientos (5-Fluorouracilo, o 5-FU, metotrexato, bleomicina o interferón).

En general, el tratamiento intralesional puede considerarse como alternativa a la cirugía con base en la localización anatómica (extremidades inferiores o en región facial para reducir el tamaño de la cicatriz), la situación funcional del paciente, la carga tumoral o las preferencias del paciente. En los casos en los que no exista respuesta, el tumor debería ser extirpado. El tratamiento intralesional se ha empleado también con un enfoque paliativo en algún paciente con tumores irresecables y como opción neoadyuvante para reducir la masa tumoral.

La mayor parte de los estudios carecen de tiempo de seguimiento para evaluar la tasa de recaída y las complicaciones, y por el diseño de los estudios carecen de grupo control o de comparación. Por ello, no se ha establecido un riesgo/beneficio favorable en comparación con la cirugía. El tratamiento intralesional se ha explorado en varios estudios en el tratamiento del queratoacantoma (especialmente el metotrexato) y en la denominada erupción escamosa atípica, que representa una proliferación escamosa atípica más de tipo hiperplásico/reactivo.

## Pregunta 10. ¿Cuál es el papel del ganglio centinela?

### Recomendación

Aunque la **Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela (BSGC)** **no se recomienda en la actualidad de manera sistemática** como procedimiento de estadificación del CEC si no es en el contexto de un ensayo o estudio clínico, podría **valorarse su uso** en casos seleccionados **en el seno de un comité multidisciplinar**.

### Resumen de la evidencia<sup>8,9,28-37</sup>

La realización de la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC) en pacientes con CEC tiene por objetivo la detección de metástasis ocultas en el ganglio con la esperanza de que el tratamiento precoz de la enfermedad metastásica pueda mejorar el pronóstico de la misma.

Allen et al. revisaron 173 pacientes con CEC que fueron sometidos a BSGC, reportando una sensibilidad del 79% para detectar metástasis ganglionares, con una especificidad del 100% y un valor predictivo negativo del 96%.

Algunos autores consideran que la sensibilidad puede ser incluso superior en CEC de cabeza y cuello, alcanzando 93-100%, un valor predictivo negativo de casi el 100% y una tasa de falsos negativos de entre 0-7%. En una revisión sistemática de literatura recientemente publicada, los autores han calculado una tasa de falsos negativos de 4,6% (10 de 215 pacientes) en pacientes con CEC.

Para valorar el interés de realizar esta técnica es importante también conocer la tasa de positividad. En un metaanálisis de 19 artículos, la tasa de detección de micrometástasis nodales mediante BSGC fue del 12,3%, con una tasa de falsos negativos del 2,6%. En este estudio, existían diferencias en la proporción de ganglios centinela positivos entre los pacientes con tumores T2a y T2b ( $P=0.02$ ), resultando positivo en el 7,1% de los tumores T2a (1 factor de riesgo), 29,4% de los tumores T2b (2-3 factores de riesgo) y 50% de los tumores T3 (4 factores de riesgo o invasión ósea subyacente). De hecho, todos los CEC con BSGC positiva tenían un diámetro superior a los 2 cm. Como limitaciones de los estudios reportados se identifica que la mayoría son series retrospectivas de casos con un número limitado de pacientes.

Fukushima et al. realizaron un estudio comparativo del PET/TC o ecografía con la BSGC en 41 pacientes, de los cuales 3 (7.3%) resultaron positivos en la BSGC sin ser detectadas las metástasis por técnicas de imagen, concluyendo que la BSGC es más sensible que las técnicas de imagen para las micrometástasis.

La revisión sistemática de Tejera-Vaquerizo et al., en el 2018 (23 estudios), reportó una positividad del 8% pero no encontró ningún estudio que analizara predictores de la positividad o la utilidad pronóstica del ganglio centinela tras ajustar por factores confusores.

#### Pregunta 11. ¿En qué situaciones clínicas debe realizarse un estudio de extensión y qué criterios utiliza?

##### Recomendación

En algunos pacientes con carcinoma escamoso cutáneo de **alto riesgo** (AJCC8 T3/T4 y BWH T2b/ T3) se recomienda llevar a cabo **pruebas de imagen como estadificación inicial**. Se recomienda solicitar **ecografía, TC o RM**, a **criterio del equipo médico** y en función de la **sospecha clínica**.

##### Resumen de la evidencia<sup>5,9,38</sup>

Las guías NCCN consideran la realización de estudios de imagen del área afecta ante la sospecha de enfermedad extensa, considerando que la enfermedad extensa incluye afectación de estructuras profundas como hueso, afectación perineural y tejidos blandos profundos. Si hay evidencia de enfermedad perineural o se sospecha afectación profunda de los tejidos blandos, se prefiere la RM con contraste. Si se sospecha de enfermedad ósea, es preferible la TC con contraste, a menos que esté contraindicada. Sin embargo, a pesar de estas recomendaciones, la falta de consenso con respecto a la estadificación del carcinoma escamoso cutáneo de alto riesgo complica la realización de recomendaciones en cuanto a las pruebas de imagen a realizar en este contexto. Además, excepto para el uso de RM en el contexto de enfermedad perineural, las directrices no especifican qué tipo de modalidad de imagen usar para los diferentes escenarios terapéuticos.

Un análisis retrospectivo llevado a cabo en el BWH en 103 pacientes con tumores clasificados como T2b o T3 desde 2000 a 2013 puso de manifiesto que menos de la mitad de los pacientes eran sometidos a pruebas de imagen en el estudio de extensión. En aquellos en los que realizó estudio de imagen (TC en el 79% de los casos) los hallazgos motivaron un cambio de actitud terapéutica, y en aquellos en los que no se realizó prueba de imagen hubo mayor riesgo de recaída local, metástasis ganglionares o muerte en relación con enfermedad.

Las guías de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) aconsejan que en los pacientes de bajo riesgo no es necesario llevar a cabo pruebas de imagen salvo que el examen físico sugiera lo contrario. En contrapartida, los pacientes de alto riesgo deberían ser estadificados en cuanto a la afectación ganglionar mediante TC o ecografía (esta última preferida en centros de referencia por considerarse mínimamente invasiva y coste-efectiva). Ante la sospecha de afectación de tejidos subyacentes se aconseja realizar TC (hueso) o RM (partes blandas) para determinar la extensión local. En aquellos pacientes con enfermedad ganglionar presente se aconseja descartar afectación a distancia.

### Pregunta 12. ¿En qué casos sería necesario administrar un tratamiento sistémico adyuvante?

#### Recomendación

**No se puede recomendar el tratamiento sistémico adyuvante** en CEC, debido a que no existe indicación actual para su uso.

#### Resumen de la evidencia<sup>8,9,39-45</sup>

No existe evidencia suficiente para recomendar el tratamiento sistémico en el contexto adyuvante de la enfermedad.

### Pregunta 13. ¿Qué intervalo de tiempo tras la cirugía es adecuado para un tratamiento adyuvante?

#### Recomendación

Se recomienda iniciar el tratamiento adyuvante **una vez completada la cicatrización** y **antes de 3 meses** por **analogía con otras neoplasias**.

#### Resumen de la evidencia<sup>8,9</sup>

No disponemos de estudios que permitan establecer el intervalo de tiempo recomendable entre la cirugía y el tratamiento adyuvante. En la mayoría de los estudios de tratamiento radioterápico adyuvante, la descripción es somera, haciendo referencia a las dosis totales y fraccionamientos, pero no al intervalo óptimo para el tratamiento.

#### Pregunta 14. ¿Cuál es el papel de la linfadenectomía profiláctica en cáncer de piel de cabeza y cuello de alto riesgo?

##### Recomendación

Se recomienda **evitar la linfadenectomía profiláctica en casos de NO**, ya que no aporta beneficio al paciente y sí morbilidad quirúrgica. **En casos de afectación ganglionar al diagnóstico**, se realizará linfadenectomía.

##### Resumen de la evidencia<sup>8</sup>

La linfadenectomía profiláctica no está incluida en las guías actuales para el carcinoma escamoso cutáneo, incluso cuando se considere de alto riesgo, tan solo se debe realizar linfadenectomía en pacientes con afectación ganglionar antes de la cirugía.

#### Pregunta 15. ¿En qué casos se plantearía diferir la reconstrucción?

##### Recomendación

No debe realizarse un cierre complejo sin tener la **confirmación de que los márgenes estén libres**. En estos casos, se debe **diferir la reconstrucción a un segundo tiempo** o realizar cierre por planos o injerto. **En algunos casos**, como pueden ser fístulas, retracción de partes blandas o exposición de estructuras nobles, **se puede requerir una reconstrucción inmediata** sin poder esperar resultados de márgenes libres.

##### Resumen de la evidencia<sup>8,14</sup>

No hay excesiva evidencia sobre este tema, pero el sentido común y la bibliografía muestra que aquellos casos en que no es imprescindible la reconstrucción inmediata, y en los que tengamos dudas razonables sobre los márgenes que obtendremos, debemos diferir la reconstrucción para no poner en riesgo la misma, ya que si hay margen afecto y se debe ampliar, posiblemente haya que sacrificar el colgajo usado, y en algunas localizaciones no abundan (por ejemplo, a nivel nasal).

## Pregunta 16. ¿Cuáles son las indicaciones de la radioterapia como tratamiento radical?

### Recomendación

En aquellos pacientes con **rechazo a la cirugía, zonas anatómicas** de cósmesis que puedan **comprometer su funcionalidad**, o **inoperables**, se recomienda la RT con intención radical.

### Resumen de la evidencia<sup>9,46,47</sup>

La RT es una terapia eficaz para el control local duradero del CEC y del CCB caracterizada por una combinación de eficacia terapéutica con preservación funcional y cosmética. Estas características hacen que la RT definitiva sea una opción a la cirugía en varios escenarios clínicos, pero las recomendaciones estrictas con respecto a la efectividad comparativa de los 2 enfoques se ven obstaculizadas por la ausencia de ensayos aleatorios prospectivos que comparen diferentes terapias locales, incluida la cirugía, la RT y otros tratamientos ablativos locales. Amplios estudios retrospectivos y prospectivos de un solo grupo muestran consistentemente que la RT definitiva se asocia con altas tasas de control local.

La radiación definitiva puede considerarse como una opción curativa cuando la cirugía puede comprometer la función o la estética en un área anatómicamente sensible. Los buenos resultados funcionales son especialmente relevantes para el área de la cara comúnmente expuesta al sol (por ejemplo, orejas, nariz, labios, párpados). Debido a la naturaleza no invasiva de la RT, el resultado cosmético informado por el médico y el paciente ha sido un criterio de valoración secundario importante en la mayoría de los estudios. Otra indicación claramente conocida es la de tumores inoperables, criterio propio del paciente, y el rechazo del procedimiento por parte de este. Se desaconseja el uso de RT definitiva para el tratamiento del CEC y del CCB en pacientes con afecciones genéticas que los predisponen a una mayor radiosensibilidad, como la ataxia telangiectasia, el síndrome de carcinoma nevoide de células basales (síndrome de Gorlin) o el síndrome de Li-Fraumeni. Los trastornos del tejido conectivo mal controlados son una contraindicación relativa para el tratamiento.

En la guía clínica de la NCCN sobre el cáncer de piel de células escamosas, se confirmó que, aunque la cirugía es el pilar del tratamiento local para el CEC, la preferencia del paciente y otros factores pueden llevar a la elección de la RT como tratamiento primario para la enfermedad local sin compromiso de los ganglios linfáticos. Un gran metaanálisis informó riesgos de recurrencia a 5 años de 6,7% y 10% después de la RT de CEC primaria y recurrente, respectivamente. Los análisis retrospectivos posteriores en muestras más pequeñas de pacientes con CEC primarios tratados con RT radical (37-233 pacientes) han informado un amplio rango de tasas de recurrencia, del 2,8% al 30%, con tasas más altas para pacientes con enfermedad localmente avanzada (tamaño >2 cm o profundamente invasiva). El riesgo de recurrencia parece aumentar con el aumento del tamaño de la lesión y el estadio tumoral (T). En esta actualización de las directrices de la guía clínica de la NCCN, el panel eliminó su recomendación de que la RT generalmente se reservara para pacientes de >60 años debido a las preocupaciones sobre las secuelas a largo plazo en pacientes más jóvenes. En general, los miembros del panel acordaron que la edad no es la consideración principal para la RT y que los pacientes de <60 años pueden recibir RT por múltiples razones, incluidas las preferencias personales.

#### Pregunta 17. ¿Cada cuánto tiempo hay que revisar a pacientes de bajo riesgo y de alto riesgo? ¿Qué técnicas se deben usar para ello?

##### Recomendación

En todos los perfiles de pacientes, se recomienda para el seguimiento realizar **exploración clínica**, que debe incluir **examen corporal total y palpación ganglionar**.

- + Pacientes de CEC de **bajo riesgo**: realizar exploración clínica **cada 3-12 meses** durante los **dos primeros años** tras el diagnóstico, cada **6-12 meses** durante el **tercer año** y posteriormente **valorar de forma anual**.
- + Pacientes de CEC de **alto riesgo**: realizar exploración clínica **cada 3-6 meses** durante los **dos primeros años** tras el diagnóstico, cada **6-12 meses en el tercer año** y, **posteriormente**, de forma **anual**.
- + Pacientes de CEC de **muy alto riesgo**: realizar exploración clínica **cada 3-6 meses** durante los **dos primeros años**, **cada 6 meses** en el tercer año y posteriormente **cada 6-12 meses de por vida**.

De forma adicional, en los casos de CEC de **alto riesgo y muy alto riesgo**, se deberá realizar **pruebas de imagen** en caso de duda. Las recomendadas para el seguimiento de la enfermedad regional de los pacientes con CEC de alto riesgo son **ecografía ganglionar, TC o RM**, a **criterio del equipo** médico y en función de la **sospecha clínica**.

##### Resumen de la evidencia<sup>8,9,48,49</sup>

El diagnóstico de un carcinoma escamoso cutáneo precisa de un examen físico cuidadoso que incluya la piel de todo el cuerpo, junto a una evaluación de la zona circundante al tumor para descartar la presencia de metástasis en tránsito. Aunque el riesgo global de afectación ganglionar es relativamente bajo (inferior al 5% de forma global), todos los pacientes deben recibir un examen clínico mediante palpación cuidadosa del territorio ganglionar regional. En el caso de carcinoma escamoso cutáneo de bajo riesgo, es suficiente con la exploración clínica, reservando las pruebas de imagen para casos dudosos o carcinomas escamosos cutáneos de alto riesgo. En el caso de que la palpación ganglionar sea positiva, se recomienda biopsia con aguja gruesa mediante estudio ecográfico.

La necesidad pruebas de imagen para descartar enfermedad ganglionar durante el seguimiento en los pacientes con carcinoma escamoso cutáneo en los que la exploración física no ha mostrado extensión nodal no está bien establecida debido a la baja evidencia en la literatura. El uso de métodos de imagen como ecografía, TC) o tomografía computarizada por emisión de positrones (PET/TC) es más sensible que el examen clínico. Se ha señalado que en región inguinal la ecografía tiene mayor sensibilidad y valor predictivo negativo que la TC, pero menor especificidad y valor predictivo positivo. En el caso de cabeza y cuello parece que la ecografía con biopsia ganglionar eco-guiada tiene mayor capacidad diagnóstica que la TC o RM, pero este extremo no está suficientemente evaluado en pacientes con NO a la palpación.

La guía clínica de la NCCN deja a criterio del médico la utilización de pruebas de imagen en el seguimiento de los pacientes de alto riesgo, y aconseja que estas sean consensuadas en un comité interdisciplinar. En el caso de la guía de la *European Association of Dermato Oncology* (EADO) se aconseja el uso de pruebas de imagen como ecografía, TC o RM en los pacientes con carcinoma escamoso cutáneo de alto riesgo, dependiendo de la localización de la lesión.



## Bloque III. Manejo de la Recaída

### Pregunta 18. ¿Cuáles son las indicaciones de la cirugía de rescate?

#### Recomendación

Se recomienda plantear cirugía de rescate **en el seno del comité multidisciplinar** para **casos de recidiva**.

#### Resumen de la evidencia<sup>50</sup>

Las indicaciones, tal y como indica la literatura, son aquellos casos en que no tenemos otras opciones razonables porque hemos agotado la RT, y el tratamiento sistémico no es posible, aunque en otros casos se puede indicar la cirugía de rescate como primera opción tras una recidiva. La cirugía de rescate debe ser extensa y agresiva, ya que muchas veces es la última posibilidad de curación del paciente. Se produce en recidivas o segundos tumores sobre zonas irradiadas.

## Bloque IV. Manejo de la Enfermedad Extendida

### Pregunta 19. ¿Cuál es el papel de la radioterapia en la adyuvancia sobre el tumor primario?

#### Recomendación

Se recomienda RTA en aquellos **pacientes con IPN, márgenes estrechos o positivos** sin posibilidad de ampliación.

#### Resumen de la evidencia<sup>39,45,51,52</sup>

Comparando la evidencia descrita en los diferentes estudios valorados, se encuentra lo siguiente:

- + La utilidad de la RTA se ha extrapolado en gran medida de la literatura sobre carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello de la mucosa. Solo en los últimos años se dispone de datos de terapia adyuvante para el carcinoma cutáneo de células escamosas de alto riesgo. Sin embargo, la variabilidad en la eficacia informada del tratamiento adyuvante permanece. Harris et al. demostraron una mejor SG en una cohorte retrospectiva vagamente definida de 191 pacientes que recibieron RTA versus 158 pacientes que no la recibieron. Este efecto fue más pronunciado en pacientes con IPN [mejora de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (cociente de riesgos instantáneos, 0,47; intervalo de confianza o IC del 95%, 0,23 a 0,93) y SG [cociente de riesgos instantáneos, 0,44; IC del 95%, 0,24 a 0,86]] y en pacientes con enfermedad regional [mejora de la SLE (cociente de riesgos instantáneos, 0,36; IC del 95%, 0,15 a 0,84) y SG (cociente de riesgos instantáneos, 0,30; IC del 95%, 0,15 a 0,1)]. Recientemente, un estudio de cohorte retrospectivo pareado de CEC tratado con cirugía más RT versus cirugía no logró demostrar una diferencia en la recidiva local, la metástasis o la muerte específica de la enfermedad. Miller et al. informaron sobre 32 pacientes con CEC. Tres pacientes (9%) desarrollaron recidiva de CEC, un promedio de 1,7 años después de la RT; dos tuvieron recidiva locorregional y uno tuvo metástasis a distancia sin recidiva locorregional. Dos de los tres murieron como resultado de causas relacionadas con el carcinoma cutáneo de células escamosas.
- + Los pacientes inmunodeprimidos tienen una supervivencia libre de recidiva y una supervivencia libre de progresión más cortas después de la RTA que sus contrapartes inmunocompetentes. En 205 pacientes que recibieron RTA postoperatoria en tres instituciones, la inmunosupresión se relaciona significativamente con la recidiva locorregional (cociente de riesgos instantáneos, 3,7;  $p < 0,0001$ ). Supervivencia sin recidiva locorregional (47,3 por ciento frente a 86,1 por ciento;  $p < 0,0001$ ) y supervivencia libre de progresión (38,7 por ciento frente a 71,6 por ciento;  $p = 0,002$ ) fueron significativamente menores en pacientes inmunodeprimidos a los 2 años. Independientemente de la función inmune, la recurrencia locorregional es el patrón más común de recaída. Los pacientes en los que la enfermedad recidiva después de la cirugía definitiva y la RTA tienen una supervivencia deficiente [SG a 1 año, 43,2 % (IC 95 %, 30,9 a 55,4 %); mediana de supervivencia, 8,4 meses], especialmente cuando el rescate quirúrgico no es posible, independientemente de la inmunosupresión.

- + En otra serie de casos de 66 pacientes tratados con RTA después de la escisión incompleta, 13 (19,7%) desarrollaron progresión. Ruiz et al. describen progresión en 81,8%. Una posible explicación es que la cohorte en el presente estudio contenía más tumores de bajo riesgo. Además, los factores que clasificaron los tumores como T3 fueron diferentes de los de la cohorte de Ruiz et al. El grado histológico indiferenciado (G3) fue menos prevalente en los CEC de alto riesgo en el presente estudio. Un total de 4 pacientes (17,4 %) con tumores T1 desarrollaron progresión, lo que indica que la clasificación tumoral podría no estar asociada con el resultado, aunque los criterios BWH parecen tener una asociación más fuerte que los criterios AJCC 8. La tasa de recurrencia local de los tumores con márgenes positivos tratados con reescisión es del 11% frente al 13,6% en la presente cohorte. Una posible debilidad del estudio actual es el tiempo desconocido entre la cirugía y la RTA, que podría ser una fuente de sesgo temporal. Los resultados de este estudio sugieren que la RTA después de la escisión incompleta es una buena opción de tratamiento si la reescisión del tumor no es preferible. Se necesitan estudios comparativos adicionales para determinar el valor de la RTA en comparación con la reescisión o el seguimiento estrecho.
- + En otro análisis retrospectivo de 349 pacientes con CEC de cabeza y cuello tratados con resección primaria con RTA o sin ella en 2 centros terciarios de referencia entre el 1 de enero del 2008 y el 30 de junio del 2016 se concluyó que la RTA se relaciona con una mejor SLE y SG en pacientes con IPN y adenopatía regional confirmada.

## Pregunta 20. ¿Cuál es el papel de la radioterapia profiláctica sobre los territorios ganglionares de drenaje?

### Recomendación

En los casos de CEC de alto riesgo, cuando se confirme **enfermedad ganglionar regional, se recomienda linfadenectomía**. Tras esta, se recomienda la **valoración de resultados anatomopatológicos en un comité multidisciplinar** para considerar la RTA. En el caso de **ausencia de afectación cervical** clínico-radiológica en CEC de alto riesgo de cabeza y cuello, la recomendación de la RT profiláctica cervical **es controvertida**.

### Resumen de la evidencia<sup>39,45,51,52</sup>

La disección electiva de ganglios linfáticos en pacientes sin ganglios positivos a la exploración no debe considerarse empíricamente. Los pacientes con ganglios clínicos o radiográficamente positivos o sospechosos deben ser evaluados con biopsia con aspiración de aguja fina (PAAF), biopsia por punción con aguja gruesa (BAG) o escisión dirigida para una estadificación adicional. En la enfermedad clínica y radiológicamente negativa, la función de la BSGC en el CEC de alto riesgo aún no está clara. De hecho, hay una falta de datos sobre el manejo adecuado de los niveles cervicales en la enfermedad de alto riesgo. Los estudios que valoran el uso de la BSGC deben interpretarse con cuidado: existen sesgos significativos de publicación e informe y heterogeneidad en los casos incluidos y las definiciones de CEC de alto riesgo, lo que da lugar a amplios rangos de positividad de la BSGC del 3,5% al 29,4%. Un estudio prospectivo multicéntrico de BSGC en 104 pacientes con CEC de alto riesgo identificó una tasa de positividad del 9,5%. Los pacientes positivos para BSGC tuvieron una supervivencia significativamente peor que aquellos con BSGC negativa. La profundidad de invasión del tumor primario sirvió como el único predictor de la positividad de la BSGC. De hecho, la tasa de metástasis ganglionares para tumores de más de 5 mm de grosor es del 19,7% en comparación con el 0% para los tumores de menos de 5 mm ( $p=0,01$ ).

En otro artículo de revisión sobre los criterios de adyuvancia y valoración de la RT profiláctica cervical se encontró, que los resultados para el CEC de alto riesgo tratado con RTA son escasos y no concluyentes, incluso en los casos de IPN. Sí fue claro que se lograron altas tasas de curación cuando se obtuvieron márgenes quirúrgicos negativos, aunque la RTA sí se asoció a mayor beneficio en los casos con márgenes quirúrgicos inciertos o positivos o con IPN. La definición del subgrupo de pacientes que se beneficiarían de RTA quedan aún pendiente.

**Pregunta 21. ¿Cuál es el papel de la radioterapia sobre los territorios ganglionares de drenaje con N positivo o extensión extracapsular?**

**Recomendación**

Se recomienda **valoración de RT** adyuvante tras confirmación anatomopatológica de **afectación extracapsular, adenopatías múltiples** o únicas mayores de 3 cm.

**Resumen de la evidencia**<sup>39,45,51,52</sup>

El pronóstico del CEC con afectación ganglionar es malo, con una supervivencia a 5 años que oscila entre el 26,8% y el 34%. Los pacientes con CEC de alto riesgo deben someterse a un examen clínico locorregional. La adenopatía palpable debe confirmarse con PAAF o BAG) En el CEC de las mucosas de la cabeza y el cuello, la PAAF guiada por ultrasonido tiene una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 98%, superando a la TC y la RM. Una revisión de la estadificación ganglionar por ultrasonido en el CEC de alto riesgo informó una sensibilidad del 85,9%, una especificidad del 96,3%, un valor predictivo negativo del 93,1% y una precisión del 92,2%. Estos valores son iguales a los del TC y PET-TC.

Los pacientes de alto riesgo con ganglios linfáticos negativos deben ser estadificados radiológicamente. En pacientes con CEC de alto riesgo, las imágenes pueden cambiar el tratamiento en un tercio de los pacientes. Más recientemente, un estudio de seguimiento destacó el valor de las imágenes de vigilancia (TC o PET-TC cada 4 a 6 meses durante 2 años), con nueve metástasis ganglionares clínicamente indetectables (19%) identificadas en imágenes entre 48 pacientes con enfermedad de alto riesgo.

**Pregunta 22. ¿Cuál es la definición de enfermedad localmente avanzada no resecable no subsidiaria de tratamiento radical?****Recomendación**

Se recomienda **identificar a los pacientes** con enfermedad localmente avanzada no resecable no subsidiaria de tratamiento radical **en el seno de comités multidisciplinares**, basándose en **criterios de extensión y localización** de la enfermedad, **comorbilidades** de cada paciente **de forma individualizada**.

**Resumen de la evidencia<sup>9</sup>**

La "enfermedad avanzada" en lo que se refiere al carcinoma escamoso cutáneo se puede definir de varias maneras, dependiendo del contexto. Existen cuatro entornos clínicos donde la afectación de la enfermedad del carcinoma escamoso cutáneo puede ser considerado "avanzada".

- + Carcinoma escamoso cutáneo postoperatorio de "alto riesgo".
- + Enfermedad locorregional potencialmente resecable.
- + Enfermedad locorregional no resecable.
- + Enfermedad metastásica a distancia.

No existe un consenso en ninguna guía clínica que haga referencia a la definición de enfermedad localmente avanzada no resecable no subsidiaria de tratamiento radical, por lo que parece razonable referirse a ella en los escenarios clínicos 3 y 4. En cualquier caso, es una definición y un contexto clínico que debe ser puesto en consideración de forma individual en cada paciente concreto y en el seno de comités multidisciplinares.

La enfermedad irresecable recién diagnosticada se define generalmente como clasificada T4b (grupo de estadio IV-B) según el sistema de estadificación AJCC TNM. Los tumores "irresecables" son típicamente aquellos que no se pueden extirpar sin causar una morbilidad inaceptable, como tumores con afectación de huesos (vértebras cervicales, por ejemplo), plexo braquial, músculos profundos del cuello, base del cráneo o de la arteria carótida cuando nos referimos a la localización de cabeza y cuello. Tampoco estos pacientes se consideran subsidiarios de tratamiento con RT por RT previa fracasada, contraindicada o se considera inapropiada.

Aquellos pacientes con enfermedad a distancia en el momento del diagnóstico no son considerados para tratamiento locorregional, siendo subsidiarios de tratamiento sistémico.

#### Pregunta 23. ¿Cuál es la primera línea de tratamiento sistémico de enfermedad no subsidiaria de tratamiento loco-regional?

##### Recomendación

Se recomiendan las siguientes **opciones para la terapia sistémica**:

- + Regímenes preferidos:
  - **Cemiplimab** (si la RT curativa o la cirugía no son factibles para la enfermedad localmente avanzada, recurrente o metastásica).
  - **Pembrolizumab** (si la RT curativa o la cirugía no son factibles para la enfermedad localmente avanzada, recurrente o metastásica).
  - **Ensayo clínico.**
- + Si no es elegible para los inhibidores del punto de control inmunitario:
  - **Inhibidores de EGFR** (p. ej., cetuximab)
  - **Cisplatino + 5-FU**
  - **Carboplatino ± paclitaxel**
  - **Capecitabina**

##### Resumen de la evidencia<sup>8,9,53-58</sup>

Se recomienda la terapia sistémica con o sin RT para la enfermedad localmente avanzada primaria y recurrente en candidatos no quirúrgicos, para pacientes con enfermedad regional de alto riesgo resecada, pacientes con enfermedad irresecable, inoperable o resecada de forma incompleta, y en pacientes con recidiva regional o enfermedad a distancia. enfermedad metastásica. Para la enfermedad locorregional para la que es poco probable que la cirugía o la RT sean curativas, tanto la terapia sistémica con inhibidores de EGFR como la citotóxica (monoterapia o combinación) se han utilizado con éxito para reducir la carga tumoral, lo que en algunos casos permitió la resección o la respuesta completas con o sin tratamiento concurrente o RT posterior. En ausencia de datos de ensayos comparativos prospectivos, no está claro si la terapia sistémica proporciona un beneficio clínico adicional cuando se usa posoperatoriamente con RT. La aparición de inhibidores anti-PD-1 y los datos de los ensayos con estos agentes de inmunoterapia han objetivado nuevas y eficaces opciones de tratamiento para pacientes con CEC localmente avanzado y metastásico que no son susceptibles de cirugía y RT.

Las opciones de terapia sistémica para usar con RT más recomendadas son cisplatino o inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cisplatino + 5-fluorouracilo (5-FU) y carboplatino ± paclitaxel. La evidencia que respalda la eficacia de cualquiera de estos regímenes se limita principalmente a informes de casos y pequeños estudios retrospectivos.

Las opciones preferidas de terapia sistémica para uso solo sin RT, si la RT curativa o la cirugía no son viables para pacientes localmente avanzados con enfermedad recurrente o metastásica, son los agentes anti-PD1 como cemiplimab y pembrolizumab. Se reserva el uso de carboplatino + paclitaxel o los agentes inhibidores de EGFR, la capecitabina o el uso de cisplatino (o carboplatino) ± 5-FU si los pacientes no son elegibles o progresaron en los ensayos clínicos y los inhibidores de puntos de control.

Los datos publicados muestran una tasa de respuesta objetiva (ORR) de 44-54 %, respuesta completa de 0-13 % y respuesta parcial (RP) de 31-50 % para cemiplimab en pacientes con CEC localmente avanzado, recurrente o metastásico. Los datos del ensayo de fase II KEYNOTE-629, que incluyó pacientes con CEC localmente avanzado, recurrente o metastásico, mostraron una ORR de 34-50 %, una respuesta completa de 4-17 % y una PR de 25-33 % para pacientes tratados con pembrolizumab. Recientemente se demostró en un estudio retrospectivo que los pacientes que recibieron inmunoterapia mostraron una mejor supervivencia estadísticamente significativa en comparación con los tratados con otras terapias sistémicas ( $P = 0,034$ ). El uso de inhibidores de puntos de control inmunitarios (anti-PD1) tal vez podría extenderse a otras indicaciones, abogando por su seguridad y eficacia en el entorno neoadyuvante, así como simultáneamente con la RT.

En el caso de los inhibidores de EGFR, todos los regímenes recomendados se han probado en ensayos clínicos pequeños de fase II de un solo brazo entre pacientes con CEC no susceptibles de cirugía y RT. Sin embargo, se documentaron bajas tasas de respuesta (aproximadamente del 15%), con una tasa de control de la enfermedad de entorno al 60%. Los datos de eficacia de los agentes quimioterapéuticos no son mucho mejores. En una revisión sistémica de 60 pacientes con CEC metastásico tratados con cisplatino, se informó que la respuesta completa fue del 2 %, con una ORR del 45 % y una mediana de SLE de 14,6 meses.<sup>329</sup> Los datos que respaldan la utilidad del carboplatino son aún más limitados, y la mayoría de los estudios examinan combinaciones de carboplatino y no monoterapia con carboplatino.



#### Pregunta 24. ¿Qué criterios se deben seguir para realizar las reevaluaciones de respuesta de los pacientes con tratamiento sistémico?

##### Recomendación

Se recomienda **seguir un control tanto de la toxicidad como de la eficacia** del propio tratamiento en todo paciente de carcinoma escamoso cutáneo que precisa un tratamiento sistémico. La atención de seguimiento consiste en **reconocimientos médicos regulares**, que pueden incluir un **examen físico, análisis de sangre y pruebas de imágenes** (TC, RM, PET, fotografía dermatológica sistémica, ecografía cutánea, ecografía ganglionar) en función de la localización, extensión y accesibilidad de la propia enfermedad oncológica.

##### Resumen de la evidencia<sup>10,43</sup>

Está bien establecido que el 13-50% de estos pacientes desarrollarán otro CEC dentro de los 5 años. Esto representa un aumento de al menos 10 veces en el riesgo en comparación con la población general. Los pacientes con un CEC previo también tienen un mayor riesgo de desarrollar melanoma cutáneo y CCB, y los pacientes con múltiples CEC anteriores tienen un riesgo aún mayor. Por lo tanto, la vigilancia continua a largo plazo de estos pacientes es esencial, al igual que la educación del paciente sobre la protección solar y el autoexamen regular de la piel. Además, el 70-80% de las recurrencias cutáneas de CEC se desarrollan dentro de los 2 años posteriores a la terapia inicial. Por lo tanto, es fundamental un seguimiento estrecho de estos pacientes durante este período de tiempo.

La educación del paciente es un componente clave del seguimiento de los pacientes que han tenido CEC. Todos los pacientes deben conocer los diversos recursos que tratan sobre la prevención del cáncer de piel. Se debe educar a los pacientes sobre la protección solar estricta y enseñarles cómo realizar un autoexamen completo de la piel. Para aquellos que tenían CEC regional, también se recomienda la capacitación en el autoexamen de los ganglios linfáticos.

Los pacientes también deben ser monitoreados con exámenes físicos regulares que incluyan un examen completo de la piel y de los ganglios linfáticos regionales. La frecuencia del seguimiento debe ajustarse en función del riesgo de recidiva de cada paciente. Para el seguimiento de la enfermedad, la modalidad de imagen y el área objetivo deben quedar a discreción del equipo de tratamiento en función de la extensión sospechosa de la enfermedad (es decir, local, regional, metastásica). La confirmación histológica a menudo es suficiente para diagnosticar la recurrencia local, pero se puede considerar la RM para evaluar la extensión de la enfermedad local. Para metástasis ganglionares o distantes, se pueden emplear análisis histológicos y/u otras modalidades de imágenes para confirmar y medir la extensión de la enfermedad.

Los pacientes en tratamiento activo precisan de una visita médica con analítica, examen físico y control de síntomas/signos previos a cada infusión del tratamiento, y una prueba de imagen cada 8-10 semanas con la finalidad de conocer la respuesta tumoral y la eficacia del tratamiento. El tipo de prueba (TC, RM o PET) y la localización de la misma vendrá determinada por la extensión de la enfermedad. Los criterios de valoración de respuesta de las pruebas de imagen serán RECIST para quimioterapia, RT y agentes anti-EGFR, y los criterios iRECIST para los pacientes que reciban tratamiento con inmunoterapia.

## Pregunta 25. ¿Cuál es el papel de la quimioterapia?

### Recomendación

La quimioterapia sistémica puede ser una opción para aquellos pacientes con CEC que se haya **extendido a los ganglios linfáticos o a órganos distantes**. Estos tipos de tratamientos **pueden combinarse con RT**, con otros agentes de **quimioterapia** o utilizarse **por separado**.

**Su uso a día de hoy**, con la incorporación de la inmunoterapia con anti-PD1 como estándar de tratamiento, se reserva para **pacientes que no puede recibir un tratamiento con estos agentes**, para pacientes **que han progresado a ellos** y siempre valorando la **potencial toxicidad** que la quimioterapia puede generar especialmente en pacientes de edad avanzada o inmunosuprimidos.

### Resumen de la evidencia<sup>8,9</sup>

Si bien la mayoría de los carcinomas escamosos cutáneos se pueden tratar quirúrgicamente o con RT, el abordaje de la enfermedad localmente avanzada o metastásica supone un reto incluso dentro de un comité multidisciplinar. El uso de quimioterapia es un abordaje factible, pero basado en pequeños estudios y con una elevada toxicidad, especialmente en la población de edad avanzada.

Existen datos muy limitados, basados en pequeños estudios y series de casos, que demuestran una eficacia variable de las monoterapias o las combinaciones de fármacos de quimioterapia sobre el CEC, lo que en muchas ocasiones no se puede corroborar en ensayos clínicos o estudios de casos de similares características. Los agentes que se han utilizado más habitualmente son: derivados del platino (es decir, cisplatino o carboplatino), 5-fluorouracilo, bleomicina, metotrexato, adriamicina, taxanos, gemcitabina e ifosfomida, bien solos o en combinación. Las combinaciones basadas en el cisplatino parecen ser los regímenes más activos y en muchas ocasiones se han extrapolado esquemas utilizados en carcinomas epidermoides de otras localizaciones, donde su uso está más generalizado, como pueden ser los pulmonares o de la región de la cabeza y el cuello. Además, las respuestas son en su mayoría de corta duración, van seguidas de una rápida recurrencia y no conducen a un efecto curativo.

Aunque los carcinomas cutáneos de piel demuestran sensibilidad a la quimioterapia basada en platino, la administración de cisplatino requiere una función renal adecuada. Además, la quimioterapia citotóxica se puede asociar a una toxicidad significativa sobre la médula ósea. Los pacientes con estos cánceres de piel a menudo son adultos mayores y tienen comorbilidades importantes que los hacen incapaces de tolerar las toxicidades asociadas a estos regímenes.

#### Pregunta 26. ¿Cuál es el papel de los inhibidores de EGFR?

##### Recomendación

Se recomienda el empleo de inhibidores de EGFR, preferiblemente cetuximab, para **pacientes no subsidiarios de tratamiento con inmunoterapia**, bien por intolerancia o por fracaso previo.

##### Resumen de la evidencia<sup>8,9,58-60</sup>

Se ha demostrado una elevada expresión de EGFR en el carcinoma escamoso cutáneo avanzado con una frecuencia del 43 al 100% proporcional al riesgo metastásico. La activación genética de EGFR por mutación se informó en un pequeño subconjunto de los pacientes, en torno al 2%. Los Inhibidores de EGFR incluyen inhibidores basados en anticuerpos del dominio extracelular de EGFR (cetuximab, panitumumab) y pequeñas moléculas inhibitoras de la tirosina cinasa, incluyendo erlotinib, gefitinib y dacomitinib.

En el caso de los inhibidores de EGFR, todos los regímenes recomendados han sido probados en pequeños ensayos clínicos de fase II de un solo brazo entre pacientes con carcinomas escamosos cutáneos no susceptibles de cirugía ni RT, demostrándose baja tasa de respuestas.

Cetuximab se considera un radio-sensibilizador ya que tiene un efecto sinérgico en combinación con RT. Un estudio prospectivo de 20 pacientes con carcinoma escamoso cutáneo localmente avanzado comparó cetuximab solo versus cetuximab combinado con cisplatino o RT (60-70 Gy). La terapia combinada tuvo tasas de respuesta más altas en comparación con cetuximab solo (tasa de control enfermedad 92% versus 50%, respectivamente, y tasa de respuestas 53% versus 33%, respectivamente). Sin embargo, la tasa de respuestas era de corta duración (SG 11,1 meses; supervivencia libre de progresión 5,7 meses).

En un ensayo clínico en 25 pacientes no subsidiarios de tratamiento local que recibieron cetuximab, se documentaron 8 respuestas parciales y 2 respuestas completas, con una tasa de control de la enfermedad del 69%.

En un pequeño estudio de 16 pacientes con carcinomas escamosos cutáneos que prueba panitumumab, la mejor tasa de respuestas (respuestas parciales y completas) fue del 31%, y otros 6 pacientes lograron una enfermedad estable.

En cuanto a gefitinib, entre 40 pacientes tratados, se informó que la tasa de respuestas fue del 16%, con un 35% de pacientes adicionales demostrando enfermedad estable a las 8 semanas. Las tasas de respuesta notificadas para 42 pacientes tratados con dacomitinib fueron del 2% de respuestas completas, 26% respuestas parciales, con una tasa de control de la enfermedad del 86%.

Finalmente, para 39 pacientes tratados con erlotinib la tasa de respuestas fue del 10%, con una tasa de control de la enfermedad de 71%.

**Pregunta 27. ¿Cómo sería el manejo de un paciente con VIH? ¿Y con otras infecciones víricas crónicas? ¿Y con Leucemia Linfática Crónica (LLC)? ¿Y trasplantado? ¿Y con enfermedad autoinmune?**

### Recomendación

Conocido el alto riesgo de los carcinomas escamosos cutáneos en inmunodeprimidos, trasplantados y pacientes con LLC, **se recomienda un tratamiento radical inicial** basado en **cirugía de Mohs, asociado a RTA** según resultados histológicos, **no pudiendo recomendarse la RT** de modo sistemático tras resección en todos los pacientes.

**Manejo sistémico sin diferencias respecto a población general**, con la excepción de la **limitación de uso de los anticuerpos anti-PD-1** en trasplante de órgano sólido a casos muy seleccionados.

### Resumen de la evidencia<sup>8,9,61-68</sup>

En una revisión sistemática, los pacientes con leucemia linfática crónica presentaron una probabilidad de tener un carcinoma escamosos cutáneo de un 3,2%, con un riesgo de metástasis de un 5,7% y una letalidad de un 11,5%, lo que supone un peor pronóstico que la población general.

En cuanto a los trasplantes de órgano sólido, aumenta el riesgo de presentar carcinomas escamosos cutáneos, que suelen tener un curso más agresivo. El riesgo se ve modificado por el número de inmunosupresores, la dosis y la duración del tratamiento que los pacientes precisen. Se recomienda un manejo agresivo, con cirugía de Mohs que garantice márgenes libres.

Mínima evidencia sobre tratamiento tópico inmunomodulador, con imiquimod o interleuquina-2 (IL-2) intralesional en trasplantados. Y hay algún dato preliminar (casos aislados y series de casos) del papel de la capecitabina como profiláctico de carcinomas epidermoides en esta población.

No hay ninguna evidencia que sustente realizar un manejo diferente de los carcinomas escamosos cutáneos en estas poblaciones en cuanto al tratamiento local (quirúrgico o radioterápico).

En cuanto a los tratamientos sistémicos, en pacientes con LLC, inmunodeprimidos, incluido VIH, o con enfermedades autoinmunes, el manejo sistémico puede ser similar a la población general.

En el caso de los pacientes trasplantados, la utilización de anticuerpos anti-PD-1 debe individualizarse, ya que estos fármacos pueden llegar a provocar la pérdida del injerto hasta en un 30% de los casos, según las series publicadas.

## Bloque V. Tratamiento de Soporte y Paliativo

### Pregunta 28. ¿Cómo puede optimizarse el manejo de los tratamientos de soporte?

#### Recomendación

Se recomienda la **valoración integral del paciente por un comité multidisciplinar**, que integre los perfiles necesarios para **mantener el mejor estado funcional** posible del paciente.

#### Resumen de la evidencia<sup>8,9</sup>

Se recomienda la toma de decisiones respecto a la terapéutica en un comité multidisciplinar donde participen todos los médicos tratantes, además de especialistas de geriatría para hacer una correcta evaluación geriátrica, fisioterapia, logopedia, psicólogos, nutricionistas y especialistas de unidad del dolor, de tal modo que se seleccione el mejor tratamiento de inicio, adaptado a la situación del enfermo y atendiendo a las necesidades básicas de calidad de vida: manejo del dolor, mejoría en su situación funcional, estado nutricional.

### Pregunta 29. ¿En qué casos están indicadas la cirugía, la radioterapia y la electroquimioterapia paliativas?

#### Recomendación

Se recomiendan la cirugía paliativa y la **RTP** en casos de **CEC avanzado sintomático con involucración de nodos linfáticos regionales o enfermedad metastásica extendida**. En concreto, la RTP está recomendada en **casos de enfermedad irresecable o inoperable** que estén **disminuyendo significativamente la calidad de vida del paciente**.

La **electroquimioterapia paliativa** está recomendada para la reducción de la progresión tumoral y el control del sangrado y de síntomas relacionados con la masa tumoral.

#### Resumen de la evidencia<sup>8,9,47</sup>

Cuando no es posible emplear ninguna terapia curativa, la terapia paliativa (cirugía, RT, electroquimioterapia) tiene por objetivo controlar la extensión tumoral y aliviar los síntomas.

La radioterapia paliativa (RTP), junto con otras medidas (cirugía o abordaje sistémico), tiene el potencial de mejorar de manera significativa la calidad de vida de estos pacientes, siendo la RTP posiblemente la medida paliativa más efectiva. La RTP y cirugía paliativa están recomendadas en casos de CEC avanzado, en enfermedad irresecable o inoperable, con involucración de nodos linfáticos regionales o enfermedad metastásica extendida.

La RT resulta especialmente útil como tratamiento paliativo, aliviando el dolor, deteniendo la hemorragia y limitando la extensión tumoral a áreas adyacentes que sean críticas, como las órbitas oculares o la cavidad oral. En estos casos, se puede emplear un tratamiento combinado de RT con quimioterapia o cetuximab (u otro inhibidor de EGFR). En la literatura se indican diferentes modalidades de tratamiento de combinación, pero no cuentan con la suficiente evidencia como para ser recomendadas.

Existe poca evidencia de alto nivel, y existe una falta de consenso con respecto al régimen óptimo de RTP. De esta forma, la RTP ideal es aquella que alivia los síntomas del cáncer y que produce una toxicidad y efectos secundarios mínimos, contribuyendo todo ello a mejorar la calidad de vida del paciente. Resulta necesario un abordaje individualizado, estratificando a los pacientes para poder elegir el régimen de RTP más adecuado. Se precisa de futuros ensayos, diseñados específicamente para evaluar la calidad de vida, los secundarios y la supervivencia y la toxicidad en estos pacientes.

La electroquimioterapia paliativa está recomendada para la reducción de la progresión tumoral y el control del sangrado y de síntomas relacionados con la masa tumoral.

## 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Rangabashyam MS, Lee SY, Tan SY, Mueller S, Sultana R, Ho J, et al. Adherence of head and neck squamous cell carcinoma patients to tumor board recommendations. *Cancer Med*. 2020 Jul 30;9(14):5124–33.
2. Clark TJE, Harris GJ. Management of periocular cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: a case series and literature review. *Orbit*. 2022 Jan 2;41(1):34–43.
3. Rohde M, Nielsen AL, Johansen J, Sørensen JA, Diaz A, Pareek M, et al. Upfront PET/CT affects management decisions in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2019 Jul;94:1–7.
4. Liu JC, Kaplon A, Blackman E, Miyamoto C, Savior D, Ragin C. The impact of the multidisciplinary tumor board on head and neck cancer outcomes. *Laryngoscope*. 2020 Apr;130(4):946–50.
5. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer [Internet]*. 2020;128(xxxx):60–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.007>
6. Thompson BS, Hardy S, Pandeya N, Dusingize JC, Green AC, Millane A, et al. Web Application for the Automated Extraction of Diagnosis and Site From Pathology Reports for Keratinocyte Cancers. *JCO Clin Cancer Inform*. 2020 Nov;(4):711–23.
7. Wee E, Goh MS, Estall V, Tiong A, Webb A, Mitchell C, et al. Retrospective audit of patients referred for further treatment following Mohs surgery for non-melanoma skin cancer. *Australasian Journal of Dermatology*. 2018 Nov;59(4):302–8.
8. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*. 2020 Mar;128:83–102.
9. National Comprehensive Cancer Network. Squamous cell skin cancer Version 1.2023. *MedlinePlus Medical Encyclopedia [Internet]*. 2023 [cited 2023 Apr 28];1–9. Available from: [https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/squamous\\_cell-patient.pdf](https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/squamous_cell-patient.pdf)
10. Cañueto J, Martín-Vallejo J, Cardeñoso-Álvarez E, Fernández-López E, Pérez-Lozada J, Román-Curto C. Rapid growth rate is associated with poor prognosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(8):876–82.
11. Danesh MJ, Menge TD, Helliwell L, Mahalingam M, Waldman A. Adherence to the National Comprehensive Cancer Network Criteria of Complete Circumferential Peripheral and Deep Margin Assessment in Treatment of High-Risk Basal and Squamous Cell Carcinoma. *Dermatologic Surgery*. 2020 Dec;46(12):1473–80.
12. Zhou AE, Hoegler KM, Khachemoune A. Review of Perineural Invasion in Keratinocyte Carcinomas. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Sep 8;22(5):653–66.
13. Shelton ME, Adamson AS. Review and Update on Evidence-Based Surgical Treatment Recommendations for Nonmelanoma Skin Cancer. *Dermatol Clin*. 2019 Oct;37(4):425–33.
14. Leach GA, Pflibsen LR, Mathew DP, Sharma AD, Reid CM, Holcombe TC. The Role of Resection of the Outer Table of the Cranium in Locally Invasive Primary Squamous Cell Carcinoma of the Scalp. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2022 Sep;33(6):1860–4.

15. González A, Etchichury D, Rivero JM, Adamo L. Squamous cell carcinoma of the external ear: 170 cases treated with Mohs surgery. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2021 Nov;74(11):2999–3007.
16. Massey PR, Gupta S, Rothstein BE, Konnikov N, Mahalingam M, Ruiz ES, et al. Total Margin-Controlled Excision is Superior to Standard Excision for Keratinocyte Carcinoma on the Nose: A Veterans Affairs Nested Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2021 Jul 19;28(7):3656–63.
17. Revelles-Peñas L, Revilla-Nebreda D, Becerril S, Corchete LA, Domínguez-Rullán I, Martins-Lopes M, et al. Outcome of cutaneous squamous cell carcinoma with microscopic residual disease after surgery and usefulness of postoperative radiotherapy: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jun;36(6):846–54.
18. Robertson BF, Wokes JET, Siddiqui H. Management of Incompletely Excised Skin Tumors: Our Experience. *Dermatol Surg*. 2018 Mar;44(3):365–9.
19. Que SKT, Compton LA, Schmults CD. Eruptive squamous atypia (also known as eruptive keratoacanthoma): Definition of the disease entity and successful management via intralesional 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):111–22.
20. Carriere C, Baier S, Campana LG, Puviani M, Eisendle K. Palliative intralesional tumescent methotrexate for recurrent locally advanced periocular cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020 Sep;18(9):1063–6.
21. Dando EE, Lim GFS, Lim SJM, Kim C, Pugliano-Mauro M. Intralesional 5-Fluorouracil for the Nonsurgical Management of Low-Risk, Invasive Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Surg*. 2020 Jan;46(1):126–30.
22. Bergón-Sendín M, Pulido-Pérez A, Carretero López F, Díez-Sebastián J, Suárez-Fernández R. Cutaneous Ultrasound for Tumor Thickness Measurement in Squamous Cell Carcinoma: The Effect of Neoadjuvant Intralesional Methotrexate in 40 Patients. *Dermatol Surg*. 2020 Apr;46(4):530–6.
23. Maxfield L, Shah M, Schwartz C, Tanner LS, Appel J. Intralesional 5-fluorouracil for the treatment of squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jun;84(6):1696–7.
24. Bergón-Sendín M, Pulido-Pérez A, Suárez-Fernández R. Neoadjuvant intralesional methotrexate in squamous cell carcinoma of the lip. *Australas J Dermatol*. 2019 May;60(2):158–60.
25. Maghfour J, Kuraitis D, Murina A. Intralesional 5-Fluorouracil for Treatment of Non-Melanoma Skin Cancer: A Systematic Review. *J Drugs Dermatol*. 2021 Feb 1;20(2):192–8.
26. Bergón-Sendín M, Parra-Blanco V, Pulido-Pérez A, Nieto-Benito LM, Rosell-Díaz ÁM, Suárez-Fernández R. Histological findings after intralesional methotrexate treatment in cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e14377.
27. Mackey M, Shahsavari A, Mackey VT. Intralesional 5-Fluorouracil in the Treatment of Lower Leg Squamous Cell Carcinoma. *J Drugs Dermatol*. 2018 Nov 1;17(11):1241–3.
28. Fukushima S, Masuguchi S, Igata T, Harada M, Aoi J, Miyashita A, et al. Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol*. 2014 Jun;41(6):539–41.



29. 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 Jan;150(1):19–24.
30. Navarrete-Dechent C, Veness MJ, Droppelmann N, Uribe P. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: A literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jul;73(1):127–37.
31. Gore SM, Shaw D, Martin RCW, Kelder W, Roth K, Uren R, et al. Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2016 Apr;38 Suppl 1:E884–9.
32. 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 Jul 19;9:80.
33. Allen JE, Stolle LB. Utility of sentinel node biopsy in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Feb;41(2):197–200.
34. Tejera-Vaquero A, García-Doval I, Llombart B, Cañueto J, Martorell-Calatayud A, Descalzo-Gallego MA, et al. Systematic review of the prevalence of nodal metastases and the prognostic utility of sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol.* 2018 Jul;45(7):781–90.
35. Costantino A, Canali L, Festa BM, Spriano G, Mercante G, De Virgilio A. Sentinel lymph node biopsy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2022 Oct;44(10):2288–300.
36. Han AY, John MAS. Predictors of Nodal Metastasis in Cutaneous Head and Neck Cancers. *Curr Oncol Rep.* 2022 Sep;24(9):1145–52.
37. Navarrete-Dechent C, Veness MJ, Droppelmann N, Uribe P. Cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018 Jun;153(3):403–18.
38. Ruiz ES, Karia PS, Morgan FC, Schmults CD. The positive impact of radiologic imaging on high-stage cutaneous squamous cell carcinoma management. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Feb;76(2):217–25.
39. Leus AJG, Perrels EFD, Halmos GB, Terra JB, Steenbakkers RJHM, van Kester MS, et al. Postoperative Radiotherapy for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Patients With Microscopic Residual Disease. *JAMA Dermatol.* 2021 Mar 1;157(3):349–52.
40. Ruiz ES, Kus KJB, Smile TD, Murad F, Zhou G, Ilori EO, et al. Adjuvant radiation following clear margin resection of high T-stage cutaneous squamous cell carcinoma halves the risk of local and locoregional recurrence: A dual-center retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Jul;87(1):87–94.
41. Cañueto J, Jaka A, Corchete LA, González-Pérez AM, García-Castro R, Fuente MJ, et al. Postoperative radiotherapy provides better local control and long-term outcome in selective cases of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 May;34(5):1080–91.
42. Maubec E. Update of the Management of Cutaneous Squamous-cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2020 Jun 3;100(11):adv00143.

43. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Management of advanced and high-stage tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Feb;78(2):249–61.
44. Cañueto J, Jaka A, Toll A. The Value of Adjuvant Radiotherapy in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(6):476–84.
45. Knackstedt TJ, Knackstedt RW, Djohan M, Djohan R, Gastman BR, Crowe DR. New Developments in the Management of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Plast Reconstr Surg*. 2021 Mar 1;147(3):492–504.
46. Kim SK, Barker CA. Outcomes of radiation therapy for advanced T3/T4 nonmelanoma cutaneous squamous cell and basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2018 Jan;178(1):e30–2.
47. Likhacheva A, Awan M, Barker CA, Bhatnagar A, Bradfield L, Brady MS, et al. Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2020;10(1):8–20.
48. Ferrante di Ruffano L, Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, Bayliss SE, Davenport C, et al. Optical coherence tomography for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 4;12(12):CD013189.
49. Dinnes J, Bamber J, Chuchu N, Bayliss SE, Takwoingi Y, Davenport C, et al. High-frequency ultrasound for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 4;12(12):CD013188.
50. 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*. 2021 Nov;74(11):2999–3007.
51. Harris BN, Pipkorn P, Nguyen KNB, Jackson RS, Rao S, Moore MG, et al. Association of Adjuvant Radiation Therapy With Survival in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Feb 1;145(2):153–8.
52. 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. *Dermatol Surg*. 2009 Apr;35(4):574–85.
53. Fitzgerald K, Tsai KK. Systemic therapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Semin Cutan Med Surg*. 2019 Mar 1;38(1):E67–74.
54. Niu W, Robertson C, Hilton D. Anti-PD1 Agents in the Treatment of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Skinmed*. 2022;20(5):338–42.
55. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 26;379(4):341–51.
56. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Lewis KD, Schmults CD, Hernandez-Aya L, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2020 Feb;21(2):294–305.
57. Rischin D, Migden MR, Lim AM, Schmults CD, Khushalani NI, Hughes BGM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *J Immunother Cancer*. 2020 Jun;8(1).

58. Fujimura T, Fujisawa Y, Otsuka A, Haass NK. Editorial: Recent Developments in Therapies and Diagnostic Tools for Melanoma and Non-melanoma Skin Cancer. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:613152.
59. Baysal H, De Pauw I, Zaryouh H, Peeters M, Vermorken JB, Lardon F, et al. The Right Partner in Crime: Unlocking the Potential of the Anti-EGFR Antibody Cetuximab via Combination With Natural Killer Cell Chartering Immunotherapeutic Strategies. *Front Immunol*. 2021;12:737311.
60. London M, Gallo E. Epidermal growth factor receptor (EGFR) involvement in epithelial-derived cancers and its current antibody-based immunotherapies. *Cell Biol Int*. 2020 Jun;44(6):1267–82.
61. O'Connor DM, Murad F, Danesh MJ, Butler W, Smile TD, Ilori EO, et al. Immune status does not independently influence cutaneous squamous cell carcinoma metastasis and death when stratified by tumor stage: A dual-center retrospective cohort analysis of primary N0 disease. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Dec;87(6):1295–302.
62. Bryant AK, Huynh-Le MP, Simpson DR, Gupta S, Sharabi AB, Murphy JD. Association of HIV Status With Outcomes of Anal Squamous Cell Carcinoma in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *JAMA Oncol*. 2018 Jan 1;4(1):120–2.
63. Vidovic D, Simms GA, Pasternak S, Walsh M, Peltekian K, Stein J, et al. Case Report: Combined Intra-Lesional IL-2 and Topical Imiquimod Safely and Effectively Clears Multi-Focal, High Grade Cutaneous Squamous Cell Cancer in a Combined Liver and Kidney Transplant Patient. *Front Immunol*. 2021;12:678028.
64. Schauder DM, Kim J, Nijhawan RI. Evaluation of the Use of Capecitabine for the Treatment and Prevention of Actinic Keratoses, Squamous Cell Carcinoma, and Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2020 Oct 1;156(10):1117–24.
65. Eglmeier J, Debus D, Schultz ES. PD-1 blockade in patients with advanced cutaneous squamous-cell carcinoma and concurrent chronic lymphocytic leukaemia : a case series and literature review. *Eur J Dermatol*. 2020 Feb 1;30(1):69–71.
66. Lai M, Pampena R, Cornacchia L, Odorici G, Piccerillo A, Pellacani G, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review of the literature. *Int J Dermatol*. 2022 May;61(5):548–57.
67. Collins L, Quinn A, Stasko T. Skin Cancer and Immunosuppression. *Dermatol Clin*. 2019 Jan;37(1):83–94.
68. Oh KS, Mahalingam M. PD-L1 Detection-Pearls and Pitfalls Associated With Current Methodologies Focusing on Entities Relevant to Dermatopathology. *Am J Dermatopathol*. 2019 Aug;41(8):539–65.

## ANEXO I. Metodología de búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos Medline, empleando el **buscador PubMed, y en Cochrane**. De manera adicional, los miembros del **Grupo de Trabajo propusieron artículos de interés para el proyecto a revisar**, de los cuales se extrajeron también las referencias incluidas en la bibliografía.

Para el total de resultados únicos arrojados (143), **se realizó una revisión por título y resumen**, descartando **88 referencias** debido a **falta de relación del título o resumen** del artículo con la pregunta planteada correspondiente con base en criterios de relevancia y utilidad clínicas.

Posteriormente, **se revisó el texto completo** de estas referencias, llegando a descartar de nuevo un total **de 15 artículos** tras su revisión, por no resultar útiles para emitir una recomendación con respecto a las cuestiones planteadas.

Los **términos de búsqueda** empleados, junto con el número de resultados arrojados, fueron los siguientes:

Tabla 4. Motor de búsqueda empleado y número de referencias arrojadas

Pregunta	Motor de búsqueda	Nº de referencias
1	("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) AND ("Tumor Board") AND (2017/11/25:2022/25/11[pdat])	21
2	((("Histology report"[All Fields] OR "Pathology report"[All Fields]) AND "carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND "High risk"[All Fields]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	3
3	("Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"[MeSH Terms] AND "High risk"[All Fields] AND "criter*" [All Fields]) AND ((review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	2
4	((("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND "high risk"[All Fields] AND ("trunk"[All Fields] OR "limbs"[All Fields] OR "hand"[All Fields] OR "feet"[All Fields])) NOT ("Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"[MeSH Terms] OR "head"[All Fields] OR "neck"[All Fields])) AND ((review[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	2
5	("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) AND ("Dermatologic Surgical Procedures"[Mesh] OR "Surgery") AND ("Time-to-Treatment"[Mesh] OR "Timing") AND "Quality Indicators, Health Care"[Mesh]	2
6	((("complete"[All Fields] OR "completed"[All Fields] OR "completely"[All Fields] OR "completeness"[All Fields] OR "completer"[All Fields] OR "completers"[All Fields] OR "completes"[All Fields] OR "completing"[All Fields] OR "completion"[All Fields] OR "completions"[All Fields]) AND ("circumferential"[All Fields] OR "circumferentially"[All Fields]) AND ("peripheral"[All Fields] OR "peripherally"[All Fields] OR "peripherals"[All Fields] OR "periphreal"[All Fields])	5

6	OR "peripheric"[All Fields] OR "peripherically"[All Fields]) AND ("margin"[All Fields] OR "margin s"[All Fields] OR "marginal"[All Fields] OR "marginals"[All Fields] OR "margin ed"[All Fields] OR "margins"[All Fields]) AND ("assess"[All Fields] OR "assessed"[All Fields] OR "assessment"[All Fields] OR "assesses"[All Fields] OR "assessing"[All Fields] OR "assessment s"[All Fields] OR "assessments"[All Fields]) AND "carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]) ("Mohs Surgery"[MeSH Terms] AND "carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND ("criteria"[All Fields] OR "Practice Guidelines as Topic"[MeSH Terms])) AND ((review[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	5
7	("Margins of Excision"[MeSH Terms] AND "carcinoma, squamous cell/surgery"[MeSH Terms] AND ("margin"[All Fields] OR "surgical margin"[All Fields] OR "safety margin"[All Fields]) AND ("criteria"[All Fields] OR "Practice Guidelines as Topic"[MeSH Terms])) AND ((review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	5
8	("Margins of Excision"[MeSH Terms] AND "neoplasm, residual"[MeSH Terms] AND "carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat])	12
9	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND ("injections, intralesional"[MeSH Terms] OR "infusions, intralesional"[MeSH Terms]) AND ("Fluorouracil"[MeSH Terms] OR "Methotrexate"[MeSH Terms])) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat])	13
10	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND ("Sentinel Lymph Node Biopsy"[MeSH Terms] OR "Sentinel Lymph Node"[MeSH Terms]) AND "role"[All Fields]) AND ((review[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	9
11	("carcinoma, squamous cell/diagnostic imaging"[MeSH Terms] AND ("Neoplasm Invasiveness"[MeSH Terms] OR "local invasion"[All Fields] OR "local involvement"[All Fields]) AND "imaging"[All Fields] AND ("Neoplasm Metastasis"[MeSH Terms] OR "spread disease"[All Fields])) AND ((review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	3
12	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND ("radiotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] OR "chemoradiotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] OR "chemotherapy, adjuvant"[MeSH Terms]) AND "adjuvant"[All Fields] AND "high risk"[All Fields] AND "surgery"[All Fields] AND "management"[All Fields]) AND ((review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	6
13	((("time to treatment"[MeSH Terms] OR "time to treatment"[All Fields] OR "timing"[All Fields]) AND "carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND ("radiotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] OR "chemoradiotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] OR "chemotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] OR "adjuvant"[All Fields]) AND "quality indicators"[All Fields]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	3

14	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND ("Lymph Node Excision"[MeSH Terms] OR "elective lymphadenectomy"[All Fields] OR "lymphadenectomy"[All Fields] OR "parotidectomy"[All Fields]) AND "Prognosis"[MeSH Terms] AND "prophylactic"[All Fields]) AND ((review[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	1
15	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND "Plastic Surgery Procedures"[MeSH Terms] AND ("immediate reconstruction"[All Fields] OR ("diferred"[All Fields] AND ("Plastic Surgery Procedures"[MeSH Terms] OR ("plastic"[All Fields] AND "surgery"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "Plastic Surgery Procedures"[All Fields] OR "reconstruction"[All Fields] OR "reconstructions"[All Fields] OR "reconstruct"[All Fields] OR "reconstructability"[All Fields] OR "reconstructable"[All Fields] OR "reconstructed"[All Fields] OR "reconstructible"[All Fields] OR "reconstructing"[All Fields] OR "reconstructional"[All Fields] OR "reconstructive"[All Fields] OR "reconstructs"[All Fields])) OR "primary reconstruction"[All Fields] OR "secondary reconstruction"[All Fields]) AND ("Surgical Flaps"[MeSH Terms] OR "Transplants"[MeSH Terms] OR "graft"[All Fields] OR "flaps"[All Fields])) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	6
16	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND ("radical treatment"[All Fields] OR "radical radiotherapy"[All Fields]) AND ("quality indicators, health care"[MeSH Terms] OR "quality"[All Fields])) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	7
17	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND ("reevaluation"[All Fields] OR "follow-up"[All Fields] OR "checkup"[All Fields]) AND "high risk"[All Fields] AND "imaging"[All Fields] AND "technique"[All Fields]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	4
18	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND ("surgical rescue"[All Fields] OR ((("rescue"[All Fields] OR "rescued"[All Fields] OR "rescues"[All Fields] OR "rescuing"[All Fields]) AND in surgery[Author]) OR "rescue surgery"[All Fields])) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	1
19	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND "radiotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] AND (((("lymphatic vessels"[MeSH Terms] OR ("lymphatic"[All Fields] AND "vessels"[All Fields]) OR "lymphatic vessels"[All Fields] OR "lymphatic"[All Fields] OR "lymphatics"[All Fields] OR "lymphatic system"[MeSH Terms] OR ("lymphatic"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "lymphatic system"[All Fields]) AND "drenage"[All Fields]) OR ((("cervic"[All Fields] OR "cervicals"[All Fields] OR "cervices"[All Fields] OR "neck"[MeSH Terms] OR "neck"[All Fields] OR "cervical"[All Fields] OR "uterine cervicitis"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervicitis"[All Fields]) OR "uterine cervicitis"[All Fields] OR "cervicitis"[All Fields]) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields] OR "prophylaxies"[All Fields] OR "prophylaxy"[All Fields])) OR "Lymph Node Excision"[MeSH Terms] AND "high risk"[All Fields] AND ((review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	3

20	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND "radiotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] AND (((("lymphatic vessels"[MeSH Terms] OR ("lymphatic"[All Fields] AND "vessels"[All Fields]) OR "lymphatic vessels"[All Fields] OR "lymphatic"[All Fields] OR "lymphatics"[All Fields] OR "lymphatic system"[MeSH Terms] OR ("lymphatic"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "lymphatic system"[All Fields]) AND "drenage"[All Fields]) OR ((("cervic"[All Fields] OR "cervicals"[All Fields] OR "cervices"[All Fields] OR "neck"[MeSH Terms] OR "neck"[All Fields] OR "cervical"[All Fields] OR "uterine cervicitis"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervicitis"[All Fields]) OR "uterine cervicitis"[All Fields] OR "cervicitis"[All Fields]) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields] OR "prophylaxies"[All Fields] OR "prophylaxy"[All Fields]))) OR "Lymph Node Excision"[MeSH Terms]) AND "high risk"[All Fields]) AND ((review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	3
21	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND "radiotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] AND (((("lymphatic vessels"[MeSH Terms] OR ("lymphatic"[All Fields] AND "vessels"[All Fields]) OR "lymphatic vessels"[All Fields] OR "lymphatic"[All Fields] OR "lymphatics"[All Fields] OR "lymphatic system"[MeSH Terms] OR ("lymphatic"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "lymphatic system"[All Fields]) AND "drenage"[All Fields]) OR ((("cervic"[All Fields] OR "cervicals"[All Fields] OR "cervices"[All Fields] OR "neck"[MeSH Terms] OR "neck"[All Fields] OR "cervical"[All Fields] OR "uterine cervicitis"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervicitis"[All Fields]) OR "uterine cervicitis"[All Fields] OR "cervicitis"[All Fields]) AND ("prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields] OR "prophylaxies"[All Fields] OR "prophylaxy"[All Fields]))) OR "Lymph Node Excision"[MeSH Terms]) AND "high risk"[All Fields]) AND ((review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	3
22	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND ("unresectable"[All Fields] OR "non-resectable"[All Fields] OR "non-resectable"[All Fields]) AND "locally advanced"[All Fields] AND "criter*" [All Fields]) AND ((review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	3
23	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND "anti*" [All Fields] AND ("pharmacological treatment"[All Fields] OR "systemic treatment"[All Fields] OR "cemiplimab"[All Fields]) AND "first line"[All Fields]) AND ((review[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	8
24	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND ("reevaluation"[All Fields] OR "follow-up"[All Fields] OR "checkup"[All Fields]) AND ("systemic treatment"[All Fields] OR "pharmacological treatment"[All Fields])) AND ((review[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	1

25	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND "Drug Therapy"[MeSH Terms] AND "platinum"[All Fields] AND "Taxoids"[MeSH Terms]) AND ((review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	5
26	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND "anti-EGFR"[All Fields] AND ("Cetuximab"[MeSH Terms] OR "Panitumumab"[MeSH Terms]) AND "role"[All Fields]) AND ((review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	2
27	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND "anti*" [All Fields] AND "HIV"[MeSH Terms]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]) ("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND "Anti-PD-1"[All Fields] AND ("Virus Diseases"[MeSH Terms] OR "chronic viral infection"[All Fields] OR "chronic infection"[All Fields])) AND ((review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat])) ("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND "leukemia, lymphocytic, chronic, b cell"[MeSH Terms]) AND ((review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat])) ("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND "Transplant Recipients"[MeSH Terms] AND "anti*" [All Fields]) AND ((review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat])) ("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND "Autoimmune Diseases"[MeSH Terms] AND "anti-pd-1"[All Fields]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	15
28	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND "Palliative Care"[MeSH Terms] AND ("cutaneous ulcers"[All Fields] OR "pain"[All Fields] OR "infection"[All Fields] OR "wound healing"[All Fields] OR "bleeding"[All Fields] OR "quality of life"[All Fields])) AND ((review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	5
29	("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] AND "Palliative Care"[MeSH Terms] AND ("palliative surgery"[All Fields] OR "palliative radiotherapy"[All Fields])) AND ((review[Filter]) AND (2017/11/25:2022/11/25[pdat]))	1

De manera adicional, se ha realizado una búsqueda en la **base de datos de revisiones Cochrane**, empleando los siguientes filtros:

- + Revisiones entre las **siguientes fechas**: 25/11/2017-25/11/2022
- + Filtrado personalizado por los siguientes **temas**:
  - Cáncer
  - Piel
  - Cáncer y precáncer distinto de melanoma

Dicha búsqueda arrojó un resultado de **5 publicaciones** en total.



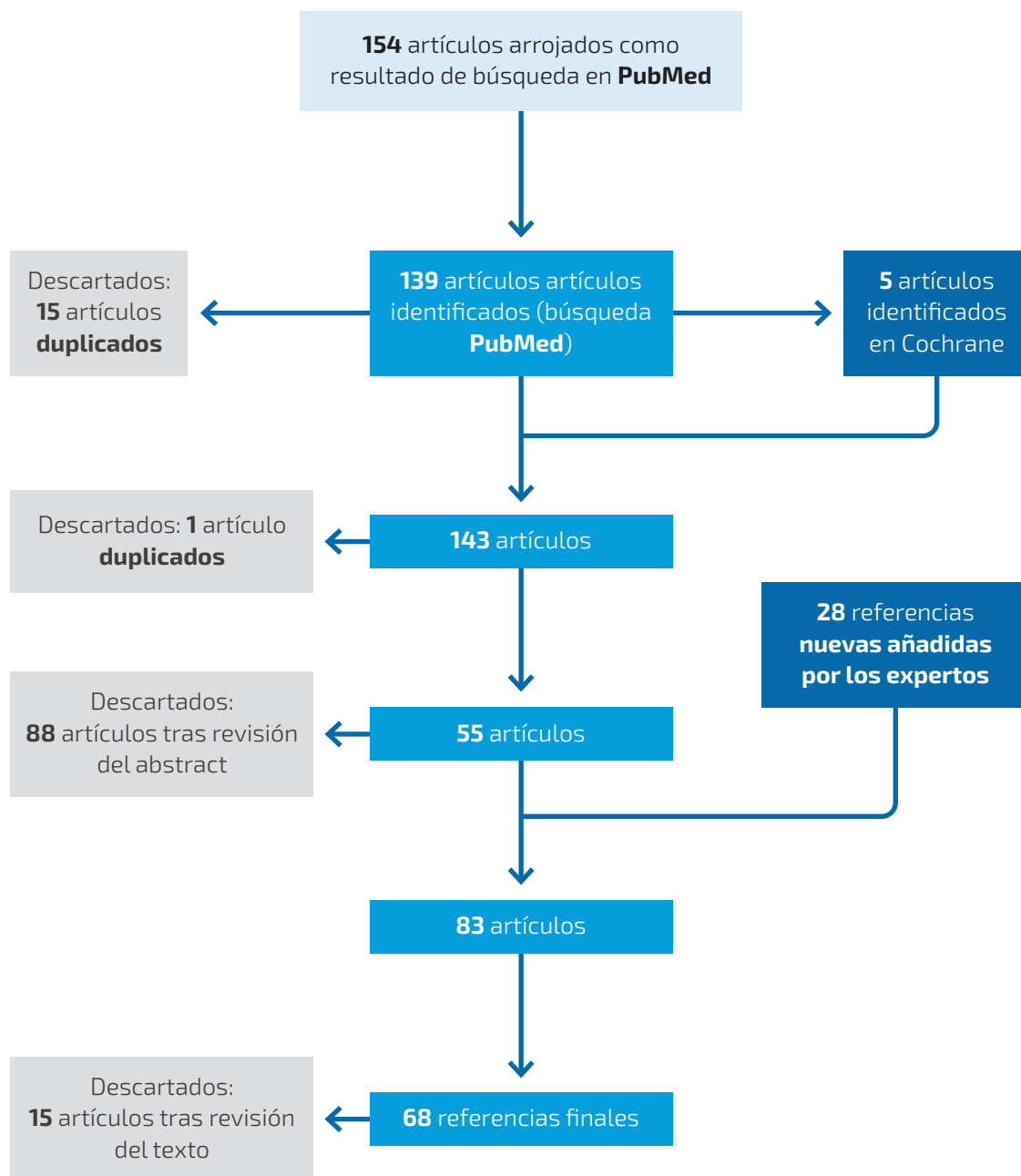


Figura 4. Algoritmo de búsqueda bibliográfica.

## ANEXO II. Clasificación de los niveles de evidencia de Oxford

Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM). Centre for Evidence Based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.

Tabla 5. Clasificación de los niveles de evidencia de Oxford

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y daño	Pronóstico e historia natural
A	1a	RS con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables, en la misma dirección y validadas en diferentes poblaciones
	1b	EC individual con intervalo de confianza estrecho	Estudios de cohortes individuales con un seguimiento mayor de 80% de la cohorte y validadas en una sola población
	1c	Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados	Resultados a partir de la efectividad y no de su eficacia demostrada a través de un estudio de cohortes. Series de casos todos o ninguno
B	2a	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad	RS de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un EC, con homogeneidad
	2b	Estudio de cohortes individual con seguimiento inferior a 80% (incluye EC de baja calidad)	Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un EC, o GPC no validadas
	2c	Estudios ecológicos o de resultados en salud	Investigación de resultados en salud
	3a	RS de estudios de casos y controles, con homogeneidad	
	3b	Estudios de casos y controles individuales	
C	4	Serie de casos, estudios de cohortes, y de casos y controles de baja calidad	Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"

RS: Revisión Sistemática; EC: Ensayo(s) Clínico (s)

	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial y estudios de prevalencia	Estudios económicos y análisis de decisión
	RS de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y en diferentes centros clínicos	RS con homogeneidad de estudios de cohortes prospectivas	RS con homogeneidad de estudios económicos de nivel 1
	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico	Estudio de cohortes prospectiva con buen seguimiento	Análisis basado en costes o alternativas clínicamente sensibles; RS de la evidencia; e incluyendo análisis de la sensibilidad
	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico	Series de casos todos o ninguno	Análisis absoluto en términos de mayor valor o peor valor
	RS de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad	RS (con homogeneidad de estudios 2b y mejores	RS (con homogeneidad) de estudios económicos con nivel mayor a 2
	Estudios exploratorios que, a través de una regresión logística, determinan factores significativos, y validados con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba)	Estudios de cohortes retrospectivas o de seguimiento insuficiente	Análisis basados en costes o alternativas clínicamente sensibles; limitado a revisión de la evidencia; e incluyendo un análisis de sensibilidad
		Estudios ecológicos	Auditorías o estudios de resultados en salud
	RS con homogeneidad de estudios 3b y de mejor calidad	RS con homogeneidad de estudios 3b y mejores	RS con homogeneidad de estudios 3b y mejores
	Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin la aplicación de un estándar de referencia		Estudio no consecutivo de cohorte, o análisis muy limitado de la población basado en pocas alternativas o costes, estimaciones de datos de mala calidad, pero incluyendo análisis de la sensibilidad que incorporan variaciones clínicamente sensibles
	Estudio de casos y controles, con escasos o sin estándares de referencia independiente	Series de casos o estándares de referencia obsoletos	Análisis sin análisis de sensibilidad
	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica o basado en teoría económica o en "principios fundamentales"

## ANEXO III. Recomendaciones llevadas a valoración Delphi RAND-UCLA

Siguiendo la clasificación de los niveles de evidencia de Oxford (Anexo II), se consideró que las recomendaciones con un **nivel de evidencia menor de 3** y un **grado de recomendación inferior a B** no contaban con un nivel de evidencia suficiente y debían ser por tanto **valoradas por parte de un Panel de Expertos externo** en las rondas de valoración Delphi. Además, también se valoraron en las rondas de valoración Delphi aquellas recomendaciones para las cuales **no había un consenso completo** por parte de los miembros del Grupo de Trabajo.

En total, se llevaron al Delphi 16 recomendaciones.

**Tabla 6. Clasificación de las preguntas en función del nivel de evidencia de la bibliografía analizada, el grado de la recomendación emitida, y resolución de llevarlas a ronda Delphi**

Pregunta	NE/GR	Delphi	Criterio
1	2a/B	No	NA
2	2a/B	No	NA
3	2a/B	No	NA
4	2b/B	No	NA
5	5/D	Sí	NE y GR insuficientes
6	1c/A	No	NA
7	2a/A	No	NA
8	2a/A	No	NA
9	4/C	Sí	NE y GR insuficientes
10	3a/B	Sí	NE y GR insuficientes
11	3a/B	Sí	NE y GR insuficientes
12	5/D	No	NE insuficiente para emitir una recomendación con respecto a su uso
13	5/D	Sí	NE y GR insuficientes
14	1b/A	No	NA
15	2b/B	Sí	Falta de consenso entre los miembros del GdT
16	1c/A	No	NA
17	3a/B	Sí	NE y GR insuficientes
18	5/D	Sí	NE y GR insuficientes
19	1b/A	No	NA
20	1b/A	No	NA
21	1b/A	No	NA

22	5/D	Sí	NE y GR insuficientes
23	4/C*	Sí	NE y GR insuficientes
24	1b/A	No	NA
25	3-4/C	Sí	NE y GR insuficientes
26	4/C	Sí	NE y GR insuficientes
27	2b/B	No	NA
28	5/D	Sí	NE y GR insuficientes
29	4/C	Sí	NE y GR insuficientes

GdT: Grupo de Trabajo; GR: Grado de Recomendación; NA: No Aplica; NE: Nivel de Evidencia.

\*Se indica el nivel de evidencia y el grado de recomendación más bajos con respecto de todos los agentes terapéuticos mencionados en la recomendación.

## ANEXO IV. Expertos que han participado en la metodología de consenso Delphi RAND-UCLA

### **Carolina Ortiz**

Oncología Médica. Hospital Vall Hebrón, Barcelona

### **Iván Márquez Rodas**

Oncología Médica. Hospital Gregorio Marañón, Madrid

### **Pablo Cerezuela Fuentes**

Oncología Médica. Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca, Murcia

### **Ana Arance**

Oncología Médica. Hospital Clinic, Barcelona

### **Guillermo Crespo**

Oncología Médica. Hospital Universitario de Burgos

### **Miguel Ángel Berciano**

Oncología Médica. Hospital Regional de Málaga

### **Salvador Martín Algarra**

Oncología Médica. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

### **Cristina Bugés**

Oncología Médica. ICO Badalona, Barcelona

### **Javier Medina**

Oncología Médica. Hospital de Toledo

### **Juan Martín-Liberal**

Oncología Médica. ICO Hospitalet, Barcelona

### **María Jose Flor Oncala**

Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

### **María Quindós Varela**

Oncología Médica. Hospital Universitario de A Coruña (CHUAC)

### **Ana Laura Ortega, H Jaen**

Oncología Médica. ICO Bellvitge, Barcelona

### **Ángeles Florez**

Dermatología. Complejo Hospitalario de Pontevedra

### **Ricardo Fernández de Misa**

Dermatología. Hospital La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

### **Rafael Botella**

Dermatología. Hospital La Fe, Valencia

### **Antonio Tejera Vaquerizo**

Dermatología. Hospital San Juan de Dios, Córdoba

### **Pedro Redondo**

Dermatología. Clínica Universidad de Navarra, Madrid

### **Agusti Toll**

Dermatología. Hospital Clinic, Barcelona

### **Carlos Serra**

Dermatología. Instituto Valenciano de Oncología, Valencia

### **Ane Jaka**

Dermatología. Hospital Germans Trias i Pujol (IGTP), UAB, Badalona, Barcelona.

### **Sonia Beá**

Dermatología. Hospital Ramón y Cajal, Madrid

### **Javier Rodríguez**

Cirugía Maxilofacial. Hospital de Tarragona

### **Rafael Gómez**

Cirugía. Hospital de Valladolid

### **Ignacio Navarro**

Cirugía. Hospital Gregorio Marañón, Madrid

### **Pedro Losa**

Cirugía. Hospital La Paz, Madrid

### **Cristian Carrasco**

Cirugía. Hospital Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Barcelona.

### **Oriol Roca Mas**

Cirugía Plástica y Reparadora. Hospital Son Espases, Mallorca

### **José Alfonso Ruiz Cruz**

Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital de Toledo (HUT).

### **María Rosario Guerrero Tejada**

Oncología Radioterápica. Hospital Virgen de las Nieves, Granada

### **David Esteban**

Oncología Radioterápica. GenesisCare, Toledo

### **Meilyn María Medina Faña**

Oncología Radioterápica. Hospital Virgen de las Nieves, Granada



Una iniciativa científica de



Con la colaboración de



Con el soporte científico de

