



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Carcinoma escatós cutani: Estudi d'escenaris de mal pronòstic amb tractaments convencionals

Ignasi Martí Martí

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Carcinoma escatós cutani: Estudi d'escenaris de mal pronòstic amb tractaments convencionals

Memòria de tesi doctoral presentada per:

Ignasi Martí Martí

per optar al grau de doctor per la Universitat de Barcelona

Director i Tutor: **Dr. Agustín Toll Abelló**

Departament de Medicina, Facultat de Medicina Universitat de Barcelona

Servei de Dermatologia, Hospital Clínic de Barcelona

Programa de doctorat de Medicina i Recerca Translacional

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona

Maig 2024



Agraïments

Als meus pares, per l'educació que em van proporcionar

Als meus companys del Servei de Dermatologia de l'Hospital Clinic de Barcelona, en especial al director i tutor d'aquesta tesi, per ensenyar-me i contagiar-me la passió per la dermatologia, el càncer cutani i la recerca

Finançament

El projecte no ha rebut cap finançament específic

Índex

1. Introducció.....	14
1.1 Epidemiologia.....	14
1.2 Etiologia i factors de risc.....	16
1.3 Factors pronòstics.....	18
1.4 Classificació i estadificació.....	21
1.5 Tractament.....	24
1.6 Escenaris de mal pronòstic amb tractaments convencionals.....	26
2. Hipòtesis.....	41
3. Objectius.....	42
4. Materials, mètodes i resultats.....	43
4.1 Article 1.....	43
4.2 Article 2.....	52
5. Discussió.....	63
5.1 Carcinoma escatós cutani unguial i el virus del papil·loma humà.....	67
5.2 Factors pronòstics de les satel·litis per carcinoma escatós cutani...	70
6. Conclusions.....	74
7. Bibliografia.....	76

Tesi en format de compendi de publicacions

La tesi consta de dos objectius i dos articles:

Marti-Martí I, Bosch-Amate X, Morgado-Carrasco D, Alberó-González R, Santos-Briz A, Puebla-Tornero L, Revelles-Peñas L, Cañueto J, Alòs L, Toll A. High-risk mucosal human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma of the fingers presents distinctive clinicopathological characteristics and outcomes: a bicentric retrospective study. *Clin Exp Dermatol*. 2023 Mar;48(3):211-217.

Quartil: 1 (14/70)

Factor d'impacte: 4,1

Marti-Martí I, Podlipnik S, Cañueto J, Ferrándiz-Pulido C, Deza G, Sanmartín O, Jaka A, Beà-Ardèbol S, Botella-Estrada R, Redondo P, Turrión-Merino L, Ruiz-Salas V, Masferrer E, Yébenes M, Sánchez-Schmidt JM, Gracia-Darder I, Altemir-Vidal A, Aguayo-Ortiz RS, Becerril S, Bodet-Castillo D, Leal L, Fuente MJ, Moreno-Arrones OM, Abril-Pérez C, Tomás-Velázquez A, Sandoval-Clavijo A, Toll A. Prognostic factors for satellitosis or in-transit metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma: A multicentric cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Jul;89(1):119-127.

Quartil: 1 (1/70)

Factor d'impacte: 13,8

Gran part de la informació de la introducció es troba recollida a l'article "Carcinoma escamoso cutáneo: escenarios de difícil manejo con tratamientos locales convencionales", que ha estat publicat en la seva versió provisional el passat 3 de maig de 2024 a la revista Actas Dermosifiliográficas (Factor d'impacte 3,8; Quartil 1) com a article d'opinió. Els autors són el doctorand i el tutor/director de la present tesi. L'article recull els diferents escenaris mencionats a l'apartat d'introducció d'aquesta tesi. DOI 10.1016/j.ad.2024.03.031

1. Introducció

El carcinoma escatós cutani és una neoplàsia molt freqüent, en augment i poc estudiada en comparació a altres càncers. Un dels motius és que gairebé sempre es cura amb cirurgia i d'altres tractaments locals. Hi ha, però, certs escenaris, que degut a circumstàncies diverses, són de difícil abordatge o aquests tractaments no són la millor opció terapèutica. No tots aquests escenaris estan contemplats de forma òptima a les guies i als principals sistemes d'estadificació, per tant, representen un repte de maneig i tractament quan es troben pacients en aquestes circumstàncies. La present tesi pretén, fruit de l'observació i la reflexió de la pràctica clínica habitual, identificar quins són aquests escenaris, revisar l'evidència actual que hi ha sobre ells i aportar nova evidència mitjançant l'estudi de dues d'aquestes situacions concretes.

1.1 Epidemiologia

El carcinoma escatós cutani és el segon tumor maligne més freqüent en humans i té una incidència creixent i infraestimada¹. És una proliferació maligna originada a la pell, concretament dels queratinòcits epidèrmics, i després del carcinoma basocel·lular, és la segona forma més freqüent de càncer de pell, representant

el 20% dels carcinomes originats de queratinòcits, les proporcions entre carcinoma basocel·lular i escatós oscil·len entre 2 i 4:1^{2,3}.

Les dades sobre la incidència del carcinoma escatós cutani són limitades i hi ha una mala constatació en els registres de càncer degut a que sovint és un tumor amb alta incidència, alta multiplicitat i baixa mortalitat, en molts països només es registra el primer diagnòstic de carcinoma per pacient (si és que es registra). La càrrega de salut pública associada a aquest tumor està, per tant, també infravalorada³. Un altre problema de fiabilitat d'aquestes dades és que en moltes ocasions s'inclouen també queratosis actíniques i carcinomes escatosos "in situ". Per tant, les taxes d'incidència solen basar-se en enquestes o dades de tractament per a subconjunts de poblacions nacionals.

S'estima que el risc de desenvolupar un carcinoma escatós cutani al llarg de la vida és del 7 al 11% en la població caucàsica (del 9 al 14% en homes i del 4 al 9% en dones)⁴. A Espanya, els estudis que analitzen taxes d'incidència brutes estimen 38,16 casos de carcinoma escatós per 100.000 habitants i any, tot i que no hi ha registres que permeten una estimació real⁵. La incidència és quelcom superior a la que s'ha demostrat en altres països europeus.

Les taxes d'incidència més altes s'observen en persones de pell clara que tenen un fenotip sensible al sol (color d'ulls, pell i cabell clars i una pell propensa a les cremades solars). Les taxes d'incidència són constantment més altes a les poblacions blanques que a les poblacions de pell fosca d'herència africana i asiàtica i, generalment, més grans a les zones geogràfiques amb alts nivells de radiació ultraviolada ambiental. També els tumors són més freqüents a àrees fotoexposades com el cap i el coll.

En qualsevol cas, les dades disponibles indiquen que la seva incidència està augmentant a la majoria de les poblacions blanques del món i es preveu que continuïn augmentant^{1,3}. El nombre de casos de carcinoma escatós s'ha incrementat entre el 50 i el 300% en les últimes 3 dècades i al 2030 es preveu

que la incidència duplicarà a l'actual als països europeus⁶. Es discuteix si aquest increment és real o pot respondre a una detecció precoç de la malaltia, però l'augment en la incidència es manté en estudis que exclouen els casos de carcinoma escatós “in situ”.

La supervivència del carcinoma escatós tampoc es troba ben documentada, 10 anys després d'una cirurgia la curació supera el 90%, la freqüència de metàstasis ganglionars està al voltant del 4% i la mortalitat es troba en torn al 2%³. Tot i la seva indolència comparat amb altres càncers, a causa d'una incidència global molt elevada és un problema de salut rellevant i amb un impacte significatiu en la mortalitat⁷. De fet, el carcinoma escatós cutani és la segona causa de mort per càncer cutani després del melanoma i és responsable de la majoria de les morts per càncer de pell en majors de 85 anys⁷.

La immunosupressió en pacients amb carcinoma escatós cutani es deu principalment al trasplantament d'òrgans sòlids, però també pot ser deguda a la infecció pel virus de la immunodeficiència humana, medicacions o neoplàsies hematològiques. Diversos estudis indiquen majors taxes d'incidència però també de recurrència, progressió locoregional i metastàtica i mortalitat en aquest subgrup concret de població⁸.

1.2 Etiologia i factors de risc

L'etiologia del carcinoma escatós cutani és multifactorial i inclou factors ambientals, immunològics i genètics. El principal factor ambiental causant és sense dubte l'exposició acumulada a la radiació ultraviolada⁹. Per aquest motiu, aquest tumor és més prevalent en la població d'edat avançada (el 80% es presenta en persones majors de 60 anys), de pell clara i més freqüent entre homes que dones (donada una major exposició solar acumulada incloent-hi exposició professional i de temps lliure en els homes). A més, els pacients sotmesos a bronzejats amb radiació ultraviolada artificial o que han rebut

tractament amb rajos ultraviolats per a malalties de la pell també poden tenir un risc més elevat, així com pacients que ha rebut altres tractaments per a altres causes amb fàrmacs fotosensibilitzants com les tiazides⁹. En el context de persones amb camp de cancerització (zones amb dany actínic degut a l'exposició crònica als ultraviolats amb presència de zones de queratosi actínia) el tumor invasiu es pot desenvolupar de nou o a partir d'un carcinoma escatós in situ o d'una queratosi actínica, tot i que el risc de transformació d'una sola queratosi actínica a un carcinoma escatós invasiu és molt baixa (menys de 1/1000 al any)¹⁰.

Els carcinomes escatosos cutanis tenen una taxa de mutacions molt elevada. La majoria tenen una signatura de mutació ultraviolada amb mutacions de dinucleòtids C > T o CC > TT característiques, encara que en part poden ser mutacions que també es troben a la pell fotoenvellida circumdant¹¹. Els gens alterats en el carcinoma escatós cutani induït per ultraviolats inclouen TP53, CDKN2A implicat en el control del cicle cel·lular, NOTCH1 i NOTCH2, els reguladors epigenètics KMT2C, KMT2D, TET2 i mutacions dels receptors TGFβ que condueixen a la seva inactivació. També s'ha relacionat la signatura genètiques amb alguns fàrmacs carcinògens com és l'azatioprina¹¹ així com la hiperactivitat de les citidines desaminases endògenes (signatura de la mutació APOBEC) en tumors en pacients amb epidermòlisi bul·losa recessiva i en cicatrius de cremades o en úlceres cròniques¹¹.

La inflamació cutània crònica, per tant, com l'observada en ferides cròniques, cremades, cicatrius o úlceres sembla contribuir al desenvolupament d'aquests tumors. El tabaquisme també n'ha estat un factor relacionat⁹.

Els tractaments farmacològics en monoteràpia amb inhibidors de BRAF (vemurafenib, dabrafenib o encorafenib) tenen un risc més elevat de desenvolupament de carcinomes escatosos en comparació amb els inhibidors combinats de BRAF / MEK, degut a una hiperproliferació de queratinòcits⁹.

El virus del papil·loma humà es classifica en cinc gèneres (α , β , γ , ν i μ). Tots els gèneres infecten només la pell, excepte l' α , que també pot infectar les mucoses. Segons el seu conegut potencial oncogènic per a tumors malignes cervicals, vulvars, vaginals, penians, anals i orofaríngies, l' α es divideix en alt risc i baix risc. L'associació entre el virus β i carcinoma escatós cutani també està clarament definida en pacients amb epidermodisplàsia verruciformis i en receptors de trasplantament d'òrgans. En els darrers anys, s'ha recollit prou evidència per, com a mínim, suggerir que tant l' α d'alt risc com el β poden causar carcinoma escatós cutani també en la població general¹²⁻¹⁴. Les vies moleculars pel que fa la implicació del virus en la carcinogènesi del carcinoma escatós cutani encara no estan completament aclarides¹⁵.

La immunosupressió és també un clar factor causant, o més ben dit, facilitador. S'han observat taxes més altes de carcinoma escatós cutani en receptors de trasplantament d'òrgans, en persones amb infecció pel virus de la immunodeficiència humana i en pacients trasplantats de cèl·lules mare hematopoètiques. La durada de la immunosupressió pot contribuir a la carcinogènesi¹¹.

Finalment, més enllà de polimorfismes que poden predisposar al desenvolupament d'aquests tumors, hi ha algunes condicions genètiques específiques que predisposen al seu desenvolupament, com ara l'epidermòlisi bul·losa distròfica recessiva, albinisme, el xeroderma pigmentós o la síndrome de Lynch/síndrome de Muir-Torre⁹.

1.3 Factors pronòstics

Els carcinomes escatosos localment avançats o metastàtics (vegeu punt 1.4) són tumors que ja han progressat de forma excessiva. Se sap, però, que la resta de tumors que no es troben en aquest estat, i que estan per tant en fases més incipients de la malaltia, tenen potencial per fer-ho. Hi ha una sèrie de factors

pronòstics que ens indiquen quins d'aquests tumors tindran més risc de recórrer després d'un tractament o de progressar a nivell locoregional o metastàtic. Aquests factors són majoritàriament del tumor, clínics, histològics o fins i tot radiològics o genètics, però també poden ser-ho del propi pacient.

El diàmetre tumoral és un factor pronòstic ben conegut. Una mida superior a 2 cm s'associa a un risc 3 vegades major de recidiva local i 6 vegades més alt de metastasi¹⁶. El punt de tall més específic per determinar un alt risc relacionat amb la mida tumoral s'ha situat en 4 cm. La localització és també un factor de risc (de fet sovint es considera com a factor de risc la mida tumoral en funció de la localització). Es consideren zones de baix risc les extremitats i el tronc. En canvi, d'alt risc, el cap i el coll (especialment zona H de la cara), genitals, mucoses, orelles, localització pretibial, mans i peus¹⁷.

La recurrència del tumor primari s'ha relacionat amb un risc més alt de metastasi ganglionars. En aquesta línia també la presència de vores afectades a la primera extirpació es considera un factor de risc (recurrència del 50%)⁷. S'ha demostrat també un pitjor pronòstic quan el tumor apareix en zones prèviament irradiades o en cicatrius de llarg temps d'evolució, com ara cremades.

Hi ha altres factors tumorals clínics difícils d'avaluar o amb menor evidència de risc. Un n'és la velocitat de creixement tumoral, que és un paràmetre sovint difícil de mesurar en la pràctica clínica real. Passa quelcom similar amb la presència de vores tumorals mal definides, que pot associar-se principalment a major recurrència. La presència de símptomes neurològics com dolor i parestèsies, també es considera un factor de pitjor pronòstic, però en realitat el que està traduït és la presència d'invasió perineural, un altre factor de risc histològic i fins i tot radiològic, molt més ben documentat⁷.

La invasió perineural és un dels principals factors de risc a nivell histològic. S'ha vist associada a un risc 4 vegades superior de recidiva i 5 vegades més gran de metastasi¹⁶. Més recentment, s'ha establert que la invasió perineural s'ha de

considerar d'alt risc quan afecta nervis de $\geq 0,1$ mm de diàmetre, així com també l'afectació de múltiples nervis o que aquests es trobin més enllà de la dermis⁷.

L'espessor i la profunditat de invasió són dos factors de risc íntimament lligats. La determinació de l'espessor s'ha de fer des de la capa granulosa de la pell normal adjacent al tumor fins a l'última cèl·lula que infiltra i s'ha vist que la probabilitat de metastasi és gairebé nul·la si l'espessor del tumor és menor de 2mm, és al voltant del 6% en tumors de 2 a 6mm i del 16% en tumors de més de 6mm de gruix⁷. La invasió del tumor més enllà del teixit subcutani s'ha relacionat amb un risc 7 vegades més gran de recidiva i 11 vegades més gran de metastasi¹⁶. La invasió del tumor més enllà del greix pot plantejar alguns avantatges sobre la determinació de l'espessor. D'una banda, és útil a la cirurgia de Mohs, que no sempre permet avaluar el gruix tumoral en mm i en segon lloc, no planteja les dificultats que presenta la determinació de l'espessor tumoral en lesions exofítiques.

Els carcinomes escatosos es poden classificar en funció del grau de diferenciació histològica, a pitjor diferenciació, pitjor pronòstic. Un tumor mal diferenciat s'ha associat a un risc 3 vegades més gran de recidiva local i 5 vegades superior de metastasi, així com a recurrències més precoces¹⁶.

Hi ha altres factors histològics de risc, menys rellevants o menys freqüents com és la invasió limfovascular, que associa més risc metastàtic, però és una troballa molt més infreqüent que no pas la invasió perineural. Per últim, certes variants histològiques com ara el carcinoma escatós acantolític, l'adenoescatós, el desmoplàsic o el carcinomatós s'han associat també a pitjor pronòstic.

Recentment, s'ha desenvolupat un test de perfil d'expressió gènica, poc emprat en pràctica clínica habitual, principalment pel seu elevat cost, que analitza l'expressió de 40 gens per part del tumor. S'ha demostrat que és un predictor independent del risc metastàtic i que complementant l'estadificació tradicional n'augmenta el valor predictiu (baix sense aquesta eina) de risc metastàtic¹⁸.

1.4 Classificació i estadificació

El carcinoma escatós cutani és, en la seva majoria de vegades, un tumor relativament indolent per la qual cosa identificar o definir aquells casos que no ho són és clau. La nomenclatura actual pot ser confusa.

Un terme freqüentment utilitzat sol ser el de carcinoma escatós d'alt risc. Se sol entendre aquest terme com un tumor que té un o varis factors de mal pronòstic esmentats al punt 1.3 d'aquesta tesi. No obstant, la rellevància pronòstica de cada factor no és la mateixa i la combinació de diversos se sap que confereix un risc més gran que la presència de cadascun per separat⁷. És, per tant, un terme poc concret, que no diferencia tumors que seran molt agressius d'altres que no ho seran gens. Se sol equiparar aquest terme a tumors T3/T4 de l'AJCC-8 (vegeu a continuació) o T2a/T2b/T3 de la BWH (vegeu a continuació).

Un altre terme emprat amb freqüència sol ser el de carcinoma escatós avançat. Dins d'aquesta categoria se sol diferenciar el carcinoma escatós metastàtic i el localment avançat. Aquest darrer es defineix de forma subjectiva de la següent manera: que no és potencialment curable amb els tractaments convencionals (cirurgia, radioteràpia o combinació de tots dos) després d'una discussió raonada en un comitè multidisciplinar i en què la cirurgia suposaria seqüeles funcionals o cosmètiques inacceptables⁷. Alguns dels escenaris estudiats en aquesta tesi podrien incloure's dins d'aquesta categoria.

Els principals sistemes d'estadificació per a carcinoma escatós cutani són la vuitena edició de la UICC-AJCC¹⁹ (Union for International Cancer Control-American Joint Committee on Cancer, 2017) i l'estadificació del BWH²⁰ (Brigham and Women's Hospital). El sistema UICC-AJCC utilitza el diàmetre màxim clínic del tumor primari com a principal característica d'alt risc per a la classificació de la categoria T. Una invasió histològica del tumor en profunditat (més enllà del greix subcutani o > 6 mm), la presència de invasió perineural o una mínima erosió òssia equiparen l'estadificació també a T3 en tumors més petits de 4 cm. La

invasió òssia comporta un estadi T4. La principal diferència amb el sistema BWH, és que aquest incorpora una altra variable de risc, que és la mala diferenciació histològica del tumor i que estableix un sistema sumatori d'aquests factors de risc, de tal manera que es parla de T2a si té un factor de risc, T2b si en té 2 o 3 o T3 si en té 4.

Els estudis comparatius, indiquen que tots dos sistemes tenen mancances, i que no distingeixen prou bé els pacients amb risc de metàstasi i mort dels que no. En el cas del sistema UICC-AJCC un subgrup de pacients del 23% se sobreestadifiquen, mentre que amb el sistema BWH sembla que és menor (9%)²⁰. Un altre estudi va obtenir resultats similars, conclouent que això comportava que un grup massa gran de pacients fossin sotmesos a proves innecessàries i fins i tot a tractaments adjuvants innecessaris²¹.

Table 1. Summary of the BWH and AJCC 8 Tumor Classification Systems

Tumor Staging System	Definition
AJCC 8th Edition	
T1	<2 cm in greatest diameter
T2	≥2 cm, but <4 cm in greatest diameter
T3	Tumor ≥4 cm in greatest diameter or minor bone invasion or perineural invasion or deep invasion ^a
T4a	Tumor with gross cortical bone and/or marrow invasion
T4b	Tumor with skull bone invasion and/or skull base foramen involvement
BWH	
T1	0 High-risk factors ^b
T2a	1 High-risk factor
T2b	2-3 High-risk factors
T3	4 High-risk factors or bone invasion

Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; BWH, Brigham and Women's Hospital; T, tumor stage from TNM staging system.

^a Deep invasion defined as invasion beyond the subcutaneous fat or >6 mm (as measured from the granular layer of adjacent normal epidermis to the base of the tumor), perineural invasion defined as tumor cells in the nerve sheath of a nerve lying deeper than the dermis or measuring 0.1 mm or larger in caliber or presenting with clinical or radiographic involvement of named nerves without skull base invasion or transgression.

^b BWH high-risk factors include tumor diameter ≥2 cm, poorly differentiated histology, perineural invasion of nerve(s) ≥0.1 mm in caliber, or tumor invasion beyond subcutaneous fat (excluding bone invasion, which upgrades tumor to BWH stage T3).

Taula 1: Comparació i descripció dels principals sistemes d'estadificació²⁰

1.5 Tractament

De forma general, es pot dir que la cirurgia és considerada el tractament de primera línia sempre que sigui possible. La majoria de carcinomes escatosos cutanis es tracten amb èxit amb només una excisió quirúrgica, amb taxes de curació superiors al 90%⁸. La cirurgia pot ser convencional, on s'indiquen uns marges clínics de seguretat, de forma general de 4 mm, o microgràfica de Mohs. En casos on el tumor estigui mal delimitat o bé estigui en zones on per motius estètics o funcionals no es pugui o no sigui convenient realitzar 4 mm de marge, s'indica la darrera tècnica. Aquesta, consisteix en extirpar el tumor sense o amb molt poc marge de seguretat. La mostra enlloc de tallar-se en talls transversals i processar-se en parafina, s'aplana de tal forma que es transforma una mostra tridimensional en dues dimensions. Això permet, en congelat i de forma intraoperatòria, fer un tall horitzontal on s'analitzin el 100% dels marges del tumor que contacten amb el pacient. Es realitzen les etapes necessàries perquè el tumor estigui extirpat de forma completa. Aquesta cirurgia presenta taxes de curació superiors a la cirurgia convencional (3% vs 8%) i permet generar defectes quirúrgics de menor mida⁸.

La radioteràpia es pot considerar com a tractament primari en pacients que no són candidats a la cirurgia (comorbiditats, edat...) o en els casos en què la cirurgia curativa (localment avançat) no és possible o pot ser desfigurant. Pot considerar-se també com a tractament adjuvant en casos amb marges afectes on la re-intervenció no és possible, i tot i la seva controvèrsia, també en casos amb invasió perineural, després de la seva discussió en comitès multidisciplinaris⁸.

Els tumors localment avançats, on ni la radioteràpia ni la cirurgia són factibles poden tractar-se amb immunoteràpia. Els fàrmacs antiPD-1 estan aprovats amb aquesta indicació (actualment a Espanya el cemiplimab)²². La taxa de resposta segons assaigs clínics es troba al voltant del 50%, tot i que en pràctica clínica, sembla que fins i tot pot ser superior. Aquests fàrmacs no estan exemptes

d'efectes adversos immunomediats (fins al 44% en pateixen de grau 3 i 4) i no són una bona opció en pacients amb trasplantament d'òrgan sòlid (que representen una proporció important dels pacients que presenten tumors que potencialment podrien requerir aquest tractament)⁸. Quan tampoc la immunoteràpia és factible, el següent tractament indicat seria la quimioteràpia convencional, basada en platins, a poder ser combinada amb inhibidors de EGFR (cetuximab) o aquests últim en monoteràpia en el cas de pacients ancians amb moltes comorbiditats.

En pacients amb metàstasis ganglionars regionals, el tractament d'elecció, fins a dia d'avui segueix sent el quirúrgic, mitjançant el buidament dels territoris ganglionars. En cas de metàstasis amb invasió extracapsular es recomana radioteràpia adjuvant⁸.

En el cas de pacients amb metàstasis a distància el tractament d'elecció és el cemiplimab (o d'altres antiPD-1) si pels mateixos motius que els localment avançats, no és possible administrar-la o bé no es tolera o bé fracassa, el tractament seria també cetuximab +/- quimioteràpia convencional.

Les últimes novetats i les perspectives de futurs tractaments es consideren a l'apartat de discussió.

1.6 Escenaris de mal pronòstic amb tractaments convencionals

Tal i com s'ha comentat a l'apartat anterior, la majoria de carcinomes escatosos cutanis tenen un pronòstic excel·lent després del tractament quirúrgic (i en alguns casos radioteràpic).

Existeix, però, una minoria de casos on aquests tractaments curatius presenten pitjors taxes de resposta o bé no els podem realitzar o no són la millor opció terapèutica. Aquests casos, recidiven o causen metàstasis fins arribar en alguns casos a la mort^{1,2,23}. Els sistemes d'estadificació actuals no detecten o contempnen de forma òptima tots aquests escenaris que poden ser molt diversos. És, per tant, imprescindible detectar quines són aquestes situacions i, més enllà de detectar-les i el que és el motiu principal d'aquesta tesi, estudiar-les en profunditat. Conèixer quan es donen, perquè es donen, com es donen, quin pronòstic tenen, ens permetran anticipar-nos a la malaltia i saber com hem de tractar i abordar aquests pacients i quines mancances hi ha actualment i per tant en què s'hauria d'investigar.

Aquests escenaris solen requerir ser comentats en comitès multidisciplinars i alguns d'ells se sobreposen amb els conceptes comentats de carcinoma escatós d'alt risc, localment avançat i metastàtic⁸. Es consideren que són els següents:

1.6.1 Compromís d'estructures profundes o cavitats

Alguns tumors comprometen estructures profundes o cavitats, essent relativament freqüent trobar-se amb tumors que envaeixen l'òrbita²⁴ i l'orella mitja/interna²⁵. La cirurgia en aquests casos, més enllà de comportar una major taxa de recurrències per la seva complexitat, pot ser tant mutilant que es contraindiqui o no sigui possible. La radioteràpia sovint està contraindicada. També entrarien en aquest escenari, les cirurgies de tumors en extremitats que comporten l'amputació per a ser curatives.

La discussió d'aquests casos amb oftalmòlegs, otorrinolaringòlegs i altres especialistes és bàsica per oferir la millor opció al pacient. En la decisió cal tenir en compte proves d'imatge prequirúrgiques i l'estat general del pacient. En cas de decidir-se per la cirurgia, la cirurgia microgràfica de Mohs s'hauria de considerar elecció. Les teràpies intralesionals i els tractaments sistèmics que es troben en desenvolupament podrien revolucionar el tractament d'aquest subgrup de pacients.



Figura 2: Carcinoma escatós, confós amb un basocel·lular inicialment, al cantus intern de l'ull (original).

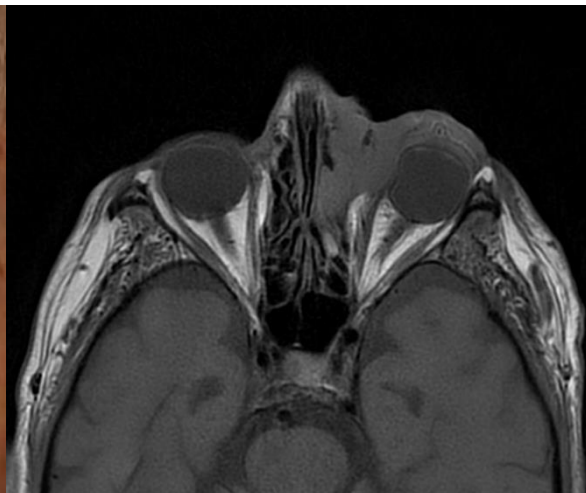


Figura 3: Ressonància magnètica del mateix cas on es pot observar la invasió orbitària de la tumoració (original).

1.6.2. L'afectació de l'os i més enllà de l'os

L'afectació òssia és també un factor de mal pronòstic reconegut als principals sistemes d'estadificació. Més enllà d'això, la resecció de l'os de vegades no és possible i en alguns casos, com els tumors del cuir cabellut, poden travessar-lo i causar invasió intracrània, fet que impossibilita o fa molt difícil el tractament quirúrgic o radioteràpic curatiu²⁶. En aquests casos, les opcions curatives són molt limitades i és fonamental l'abordatge multidisciplinar.



Figura 4: Carcinoma escatós amb destrucció de la calota (original).

1.6.3. La invasió perineural

La invasió perineural és un conegut factor de mal pronòstic de recurrència i mortalitat, especialment quan envaeix nervis de gran diàmetre (>0.1 mm), distants del tumor primari i més profunds que la dermis. La invasió perineural no és un tipus d'invasió limfàtica ni hemàtica, sinó que és una extensió directa del tumor primari. Sol ser subclínica, encara que algunes vegades causa símptomes neurològics (parestèsies, dolor, paràlisi...), en aquests casos es recomana fer una ressonància magnètica prèvia a la cirurgia. El nervi trigemin, el nervi facial i les seves branques solen ser els més freqüentment afectats.

Tot i ser una situació contemplada en els sistemes d'estadificació, continua sent infradiagnosticada i continua suposant un repte terapèutic. Algunes vegades pot donar-se la situació que a causa de la disseminació perineural la resecció sigui incompleta per impossibilitat de seguir amb la cirurgia a certa profunditat o per possibles disseminacions no detectades. Per aquest motiu se solen debatre opcions com afegir un marge quirúrgic de seguretat, tot i obtenir marges negatius en cirurgia de Mohs, o administrar radioteràpia adjuvant ²⁷.

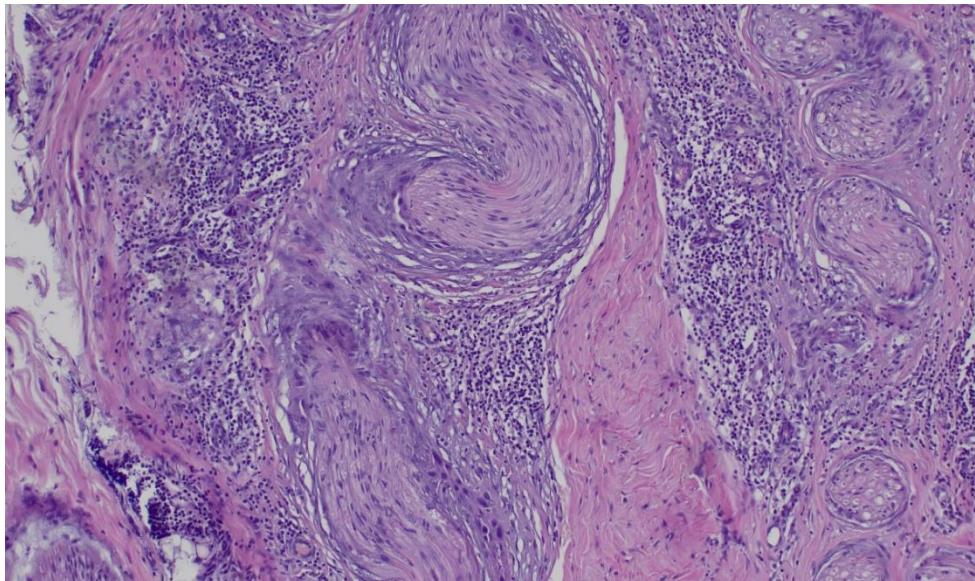


Figura 5: Imatge histològica, hematoxilina/eosina x100, on es pot observar múltiples cèl·lules de carcinoma escatós envaint diversos nervis (original).

1.6.4. Ubicacions anatòmiques complexes

La ubicació anatòmica del tumor és un factor de risc de recurrència i metàstasis. Com s'ha comentat, es consideren zones de baix risc les extremitats i el tronc. En canvi d'alt risc són el cap i el coll (especialment zona H de la cara), genitals, mucoses, orelles, localització pretibial, mans i peus¹⁷. Amb la incorporació de la cirurgia microgràfica de Mohs, aquesta problemàtica ha millorat i la recurrència ha disminuït fins al punt de que la localització podria no ser factor de risc segons algunes series si es tracta amb aquesta tècnica quirúrgica²⁸. Tot i així, hi ha localitzacions particulars on segueix sent complicat assolir la curació amb un tractament quirúrgic únic. Això és el cas dels carcinomes escatosos que apareixen al dit i més particularment a l'ungla. En aquesta localització, les taxes de recurrències descrites, tot i ser tractats amb cirurgia de Mohs són del 0%²⁹, 8%³⁰; 20%³¹ 22%³², 23%³³ i 26%³⁴ (molt més altes que el 0-4% descrit en d'altres localitzacions). Aquesta alta taxa de recurrència es podria explicar per dos hipòtesis no excloents entre elles: 1) La dificultat en operar en aquesta àrea concreta 2) Que l'etiologia darrera d'aquests tumors fos la infecció pel virus del papil·loma humà i que la persistència de cèl·lules no tumorals, però infectades per aquest virus en causés la recurrència. L'associació entre el virus del papil·loma humà tipus β i el carcinoma escatós cutani està clarament definida per als pacients amb epidermodisplàsia verruciformis i en pacients amb trasplantament d'òrgan sòlid^{12,13}. En els darrers anys, molts estudis també s'han referit a l'associació del tumor amb el virus del papil·loma tipus α . Aquesta associació ha estat especialment evident a l'ungla, on, segons una metaanàlisi recent³³, es va trobar presència de virus del papil·loma humà tipus α d'alt risc a la meitat dels carcinomes escatosos en aquesta localització. S'ha suggerit un model de transmissió genitodigital que, juntament amb característiques immunològiques i anatòmiques particulars de l'ungla, farien d'aquesta un reservori de virus del papil·loma. La majoria dels estudis no han trobat cap marcador per a l'estat de detecció de infecció i cal investigar més per avaluar la implicació de la positivitat del virus. La present tesi, intentarà trobar marcadors

per la detectar la implicació del virus en el desenvolupament del tumor així com estudiar les possibles implicacions d'aquesta infecció.

El carcinoma escatós del penis també presenta particularitats etiològiques (fimosi, tabaquisme, virus del papil·loma humà, malalties inflamatòries cròniques com el líquen esclerós...) que influeixen en la seva recurrència i que condicionen les estratègies terapèutiques i profilàctiques. Aquesta localització té una alta taxa de recidiva i progressió regional. La cirurgia microgràfica de Mohs evitaria cirurgies mutilants sense afectar els resultats, però l'abordatge conjunt amb urologia és fonamental³⁵.



Figura 6: Carcinoma escatós "in situ" recurrent a la zona periungual (original).

1.6.5. Hidrosadenitis supurativa concomitant o altres malalties inflamàtores cròniques

Els carcinomes escatosos cutanis que es desenvolupen en àrees afectades per malalties inflamàtores cròniques com la hidrosadenitis supurativa (altres exemples serien malalties com el líquen pla o tumors que assenten en zones irradiades, a les ostomies o en pacients amb epidermòlisi ampul·losa congènita) solen suposar un repte. En primer lloc, és freqüent que hi hagi un retard diagnòstic, per la qual cosa no és estrany trobar-se davant de tumors localment avançats. En segon lloc, assenten sobre una pell danyada per la patologia de base, cosa que implica que les complicacions postquirúrgiques en la cicatrització com les dehiscències seran més freqüents. La pell sol ser menys elàstica i pot presentar fibrosi que dificulti tancaments i penjalls; a més, moltes vegades la pell no serà tributària d'irradiació. Aquesta pell inflamada exerceix de camp de cancerització, per la qual cosa, de vegades, tot i tractar degudament el tumor, hi ha recurrències o nous tumors primaris. Finalment, la hidrosadenitis supurativa causa trajectes fistulosos on el tumor troba un pla de progressió ideal, per la qual cosa, freqüentment el tumor tindrà una extensió local més gran que la imaginada, fet que dificulta molt la seva exèresi. Aquestes fístules poden ser profundes i estar en relació amb estructures proctorrectals i urogenitals, que poden veure's compromeses pel tumor o la cirurgia³⁶.

Per abordar aquest escenari és imprescindible l'alt nivell de sospita en el control d'aquests pacients per a una detecció tan precoç com sigui possible, així com optimitzar el tractament de la malaltia de base per prevenir l'aparició de nous tumors. En segon lloc, un cop ens enfrontem a un tumor d'aquest tipus, és importantíssim fer proves d'imatge per planificar la cirurgia i fer un abordatge quirúrgic conjunt amb l'especialista en qüestió (cirurgia general, uròleg, ginecòleg...).



Figura 7: Carcinoma escatós localment molt avançat degut a un retard diagnòstic, sobre una àrea extensament afectada per hidrosadenitis supurativa (original).

1.6.6. Exèresis incompletes o recidives en penjalls

L'aparició d'una recidiva sobre un penjall o l'exèresi amb marges afectes d'un tumor el defecte del qual ha estat reconstruït mitjançant un penjall continua sent un escenari relativament freqüent i alhora difícil d'abordar. En primer lloc, la

recidiva en si mateixa és un factor de mal pronòstic i l'exèresi incompleta pot ser deguda a un tumor de difícil delimitació clínica. En segon lloc, és difícil saber on persisteix el tumor en cas de marges afectes i, en els casos de recidiva, el tumor sol trobar algun pla de disseminació per les cicatrius del penjall i/o tenir un temps de progressió llarg degut a recidives en profunditat difícils de detectar clínicament. Finalment, les reconstruccions poden ser dificultoses atès que de vegades hem "gastat" opcions reconstructives prèviament.

Per prevenir que això passi, convindria tractar aquests pacients amb cirurgia microgràfica de Mohs per analitzar el 100% dels marges del tumor sempre que es faci un penjall per reconstruir un defecte d'exèresi tumoral. Tot i així, alguns casos (encara que molts menys) tractats amb aquest tipus de cirurgia presentaran recidives sobre penjalls. Aquests casos s'haurien d'abordar sempre amb una altra cirurgia microgràfica de Mohs, preferentment en diferit.



Figura 8: Penjall de doble rotació en O-Z després d'extirpar un carcinoma escatós al cuir cabellut (original).

1.6.7. Satel·litosi o metàstasi en trànsit

Les satel·litosi o metàstasi en trànsit representen un dels grans escenaris oblidats en el carcinoma escatós cutani. Consisteixen en lesions no epidèrmiques originades entre el tumor primari i els primers ganglis limfàtics que drena el tumor. S'ha demostrat que les satel·litosi són un factor de risc independent de mal pronòstic en carcinoma escatós cutani³⁷⁻³⁹. Tot i ser infreqüents, quan a la pràctica clínica es troba un pacient amb satel·litosi, representa un repte diagnòstic, pronòstic, terapèutic i de maneig donat que s'ometen als principals sistemes d'estadificació i guies clíniques d'ús habitual. Actualment ens trobem en casos quirúrgicament poc viables donada l'extensió, el nombre, la localització o la mida de les lesions. Es tracta d'una malaltia ja estesa on tractaments com la cirurgia i la radioteràpia solen ser insuficients. Recentment, s'ha demostrat que, en termes de recurrència i supervivència específica de la malaltia, els pacients amb satel·litosi per carcinoma escatós cutani tenen resultats clínics comparables al fet de tenir metàstasi ganglionars³⁹. L'article suggereix incorporar-los als propers sistemes i guies d'estadificació ganglionar, tal i com ja succeeix amb el melanoma i el carcinoma de cèl·lules de Merkel.

No totes les satel·litosi són iguals i, per tant, no tots els pacients amb satel·litosi es comportaran igual i tindran el mateix risc. La present tesi pretendrà determinar quins factors pronòstics de les satel·litosi per carcinoma escatós cutani estan associats amb un augment del risc de recaiguda i mortalitat específica per tal de guiar una possible estratificació en diferents grups de risc, així com corroborar els resultats obtinguts en els estudis previs esmentats.



Figura 9: Carcinoma escatós ulcerat parietal esquerre que ha presentat satel·litosi a la part més medial en forma de 3 nòduls (original).

1.6.8. Múltiples tumors simultanis

La presència de múltiples tumors simultanis no tradueix una malaltia estesa o metastàtica com les satel·litosi o metàstasi en trànsit, però comparteix amb elles que el fet de tenir múltiples lesions. En alguns casos, degut al nombre, mida, localització o la ràpida aparició de nous tumors, es dificulta o s'impossibilita el tractament amb teràpies convencionals.



Figura 10: Múltiples carcinomes escatosos en una mateixa cama. Clínicament diferenciables de les satel·litoses pel component epidèrmic (original).

1.6.9. Metàstasis parotídies

A països amb alta incidència de càncer cutani com Austràlia, les metàstasis per carcinoma escatós cutani són la primera causa de malignitat d'aquesta glàndula salivar. Tot i això, aquesta situació no està contemplada en els principals sistemes d'estadiatge. Mentre que l'afectació de la glàndula és possible per invasió local, la majoria de vegades es veu afectada per metàstasis nodals intraparotídies. En els sistemes d'estadificació d'ús habitual, se sol equiparar la metàstasi parotídia a la ganglionar cervical, tot i que hi ha diversos estudis que proposen sistemes alternatius que classifiquen aquest escenari a part per presentar característiques pronòstiques pròpies. El més conegut és l'estudi d'O'Brien⁴⁰, que diferencia en la classificació les metàstasis parotídies de les ganglionars cervicals, a més d'establir 3 nivells de gravetat que es correlacionen amb el pronòstic. Tot i alguns resultats controvertits, aquesta classificació s'ha corroborat en altres estudis al llarg dels anys. No obstant això, els sistemes

d'estadificació actuals segueixen sense donar la distinció i la particularitat que mereix aquesta situació, fet que podria comportar un maneig i tractament subòptim d'aquests pacients.

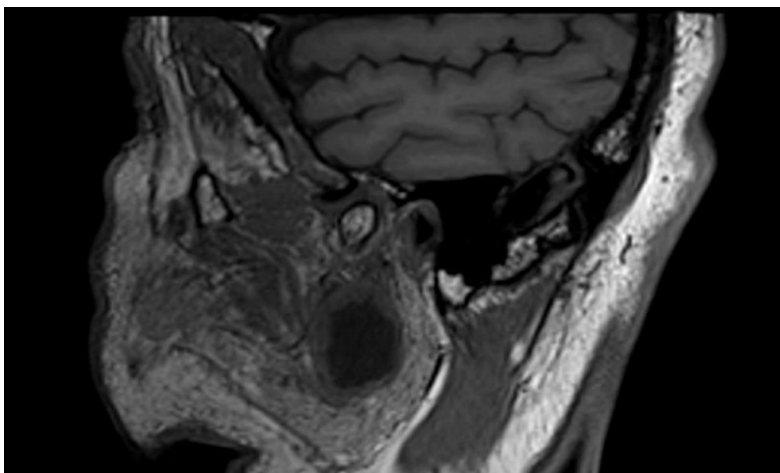


Figura 11: Resonància magnètica on s'observa massa tumoral intraparotídica de 3 cm de diàmetre corresponent a metàstasi per carcinoma escatós cutani (original).

1.6.10. Metàstasis ganglionars extenses

Els pacients amb metàstasis ganglionars presenten per definició una malaltia avançada. El tractament quirúrgic de les metàstasis ganglionars pot ser curatiu en molts casos. Les limfadenectomies presenten complicacions postquirúrgiques en més d'un 55% dels casos, com ara infeccions, seromes, dehidracions o limfedemes. Freqüentment falla quan les metàstasis ganglionars presenten una mida gran, un gran nombre de ganglis involucrats o extensió extracapsular. En aquests casos es consideren de major risc i se sol afegir radioteràpia⁴¹. Tot i rebre cirurgia i radioteràpia que és el que recomanen les guies, les taxes de

recurrencia són en aquests casos generalment entre el 20% i el 35% i la supervivència lliure de malaltia a 5 anys i la supervivència específica de la malaltia són entre el 59%- 83% i el 63%-83%, respectivament¹⁷.



Figura 12: Metàstasis ganglionars inguinals per carcinoma escatós cutani amb extensió extensa extracapsular i invasió de la pell (original).

1.6.11. Pacients d'edat avançada o molt fràgils

El carcinoma escatós cutani apareix preferentment en pacients d'edat avançada, pel que no és infreqüent trobar en pràctica clínica pacients fràgils o amb comorbiditats que contraindiquen la cirurgia i on la radioteràpia es consideri pal·liativa. L'envelliment s'associa a més fragilitat, risc de dependència i menor autonomia. El pacient fràgil té pitjor supervivència i tolera pitjor els tractaments estàndards. Algunes societats d'oncologia geriàtrica recomanen que els pacients d'edat avançada amb càncer rebin una avaluació geriàtrica per detectar problemes no identificats en l'exploració física rutinària o la història mèdica, per tal de predir la supervivència i assistir a la presa de decisions terapèutiques⁴².

La valoració geriàtrica és una eina multidimensional i interdisciplinària que porta a identificar factors funcionals, nutricionals, cognitius, psicològics, de suport social i de comorbiditat. L'avaluació geriàtrica completa pot ser útil en oncologia, però requereix visites i tests complexos i llargs. En aquest sentit, hi ha eines ràpides de cribatge en geriatria més enllà de l'ECOG, com ara el G8 i el Vulnerable Elders Survey-13, que s'han mostrat útils per identificar pacients en necessitat d'avaluació addicional⁴³. En els casos en què la puntuació és de fragilitat es recomana una valoració geriàtrica integral, que valori la funció física, mental, nutricional, de comorbiditat i la funció social. Si es confirma la fragilitat després d'aquesta valoració integral, pot ser recomanable una actuació que permeti la reversió a estats no fràgils si fos possible o considerar tractaments no quirúrgics o mínimament agressius. A més, el Charlson Comorbidity Index permet predir la mortalitat a curt i a llarg termini segons les comorbiditats del pacient, se n'han validat els resultats en algunes poblacions amb càncer⁴⁴.

2. Hipòtesis

- 1) El carcinoma escatós cutani del dit presenta característiques clínicopatològiques i pronòstiques distintives segons si es troba en relació amb el virus del papil·loma humà α d'alt risc o no.

- 2) Hi ha factors i característiques clínicopatològiques que condicionen un pitjor pronòstic en pacients amb satel·litosi per carcinoma escatós cutani.

3. Objectius

- 1) Determinar quines són les característiques clinicopatològiques i pronòstiques pròpies del carcinoma escatós cutani del dit segons la seva relació amb el virus del papil·loma humà α d'alt risc. Determinar la possible presència de virus del papil·loma humà d'alt risc en carcinomes escatosos no unguials de la resta del dit.

- 2) Determinar quins són els factors i característiques clínico-patològiques que condicionen un pitjor pronòstic en pacients amb satel·litos per carcinoma escatós cutani.

4. Material, mètodes i resultats

4.1 Article 1

Títol: High-risk mucosal human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma of the fingers presents distinctive clinical-pathological characteristics and outcomes. A bicentric retrospective study.

Autors: Ignasi Marti-Marti; Xavier Bosch-Amate; Daniel Morgado-Carrasco; Raquel Albero-González; Angel Santos-Briz; Laura Puebla-Tornero; Leonor Revelles-Peñas; Javier Cañueto; Llúcia Alòs; Agustí Toll.

Revista: Clin Exp Dermatol. 2023 Mar;48(3):211-217. Q1 (14/70) IF 4,1

Resum: L'evidència científica actual suggereix que el virus del papil·loma humà tipus α d'alt risc està implicat en el carcinoma escatós cutani, especialment en els tumors unguials, on s'ha suggerit una transmissió genitodigital. El present estudi avalua les característiques clinicopatològiques i pronòstiques pròpies del carcinoma escatós cutani del dit segons la seva relació amb aquest, així com la prevalença i possibles marcadors d'aquesta infecció. Pretén també aclarir, quin pot ser el paper d'aquest virus en cas tumors de localització no unguial de la resta del dit.

Es tracta d'un estudi observacional bicèntric que inclou pacients amb carcinoma escatós cutani extirpat (in situ o invasiu) situat al dit entre el gener del 2013 i el desembre del 2020. Es van avaluar les diferències de les diferents variables (epidemiològiques, clíniques, histopatològiques, recurrència...) en els tumors amb presència del virus del papil·loma d'alt risc detectat per PCR i en els que no. Es va subanalitzar també la distribució del virus i de les diferents variables comparant els tumor unguials i els de la resta del dit.

En total es van incloure quaranta-cinc pacients (45 tumors). El virus del papil·loma humà d'alt risc es va detectar en el 33% dels casos (22% del subtipus

16). L'edat mitjana va ser menor en pacients amb presència del virus que en els que no (62,4 vs. 81,1 anys, $p = 0,001$). Els tumors amb presència de virus eren també més petits en diàmetre màxim (10 mm vs. 15 mm, $p = 0,07$) i més freqüentment intraepidèrmics (60% vs. 20%, $p = 0,004$). L'absència d'elastosi ($p = 0,030$) i de inflamació ($p = 0,026$) i la presència d'una morfologia histològica basaloide ($p = 0,003$) van associar-se de forma estadísticament significativa a la presència del virus. La positivitats mitjana de p16 va ser del 61% en els tumors amb presència de virus i del 36% en els tumors sense ell ($p = 0,061$). La recurrència després de la cirurgia va ser més freqüent en els tumors amb presència detectada de virus (58% vs. 34%), tot i que no va ser estadísticament significatiu. La prevalença en la detecció del virus en els tumor del dit no unguials va ser del 27%.

El carcinoma escatós cutani del dit associat a virus del papil·loma humà tipus α d'alt risc apareix en pacients més joves, és més petit i és menys infiltrant que els tumors on no es detecta el virus. La presència d'una morfologia basaloide i l'absència d'elastosi i inflamació es podrien utilitzar com a marcadors histològics per a la detecció del virus. L'alta prevalença del virus en tumors no unguials suggereix el seu paper etiopatogènic també en aquesta localització.

High-risk mucosal human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma of the fingers presents distinctive clinicopathological characteristics and outcomes: a bicentric retrospective study

Ignasi Marti-Marti,¹ Xavier Bosch-Amate,¹ Daniel Morgado-Carrasco,¹ Raquel Albero-González,² Angel Santos-Briz,³ Laura Puebla-Tornero,⁴ Leonor Revelles-Peñas,⁴ Javier Cañueto,⁴ Llúcia Alòs² and Agustí Toll¹

Departments of ¹Dermatology and ²Pathology, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain and Departments of ³Dermatology and ⁴Pathology, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain

Correspondence: Agustí Toll, Department of Dermatology, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. Email: atoll@clinic.cat

Abstract

Background High-risk mucosal human papillomavirus (HR-HPV) seems to play a role in cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC), particularly in nail tumours, where genitodigital transmission has been suggested. The role of HR-HPV in nonungual cSCC of the finger needs to be clarified.

Aim To evaluate the prevalence, clinicopathological characteristics, surrogates and outcomes of HR-HPV in cSCC of the finger.

Methods This was an observational bicentric study including patients with an excised *in situ* or invasive cSCC located on the finger. Differences in HR-HPV and non-HR-HPV tumours were evaluated.

Results Forty-five patients (45 tumours) were included. HR-HPV was detected in 33% of cases (22% HPV type 16). The mean age was lower in patients with HR-HPV than in those with non-HR-HPV (62.4 vs. 81.1 years, $P = 0.001$). HR-HPV tumours were smaller (10 mm vs. 15 mm, $P = 0.07$) and more frequently intraepidermal (60% vs. 20%, $P = 0.004$). The absence of elastosis ($P = 0.030$) and inflammation ($P = 0.026$) and the presence of basaloid morphology ($P = 0.003$) were surrogates of HR-HPV detection. Mean p16 positivity was 61% in HR-HPV and 36% in non-HR-HPV tumours ($P = 0.061$). Recurrence after surgery was more common in HR-HPV tumours (58% vs. 34%), although this was not statistically significant. HR-HPV was detected in 27% of the nonungual tumours.

Conclusion HR-HPV-associated cSCC of the finger appears in younger patients, is smaller and is less infiltrative than non-HR-HPV tumours. The presence of a basaloid morphology and the absence of elastosis and inflammation could be used as markers for HR-HPV detection. The high prevalence of HR-HPV in nonungual cSCC suggests its aetiopathogenic role in these tumours.

Introduction

Human papillomavirus (HPV) is classified into five genera (α , β , γ , ν and μ). All genera infect only the skin, except for α -HPV, which also targets the mucosa.¹ Based on its well-known oncogenic potential for cervical, vulvar, vaginal, penile, anal and oropharyngeal malignancies, α -HPV is divided into high-risk (HR)-HPV and low-risk (LR)-HPV.¹ The association between β -HPV and cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is also clearly defined for patients with epidermodysplasia verruciformis and in organ transplant recipients, although its incidence in the general population is as yet undetermined.^{1,2} In recent years, many studies have also been directed to the possible association between α -HPV and cSCC. There is now sufficient evidence to at least suggest that HR-HPV also plays a role in cSCC.^{2–5}

This association has been particularly evident in the nail, where, according to a recent meta-analysis,⁵ nearly half of cSCCs were found to be HR-HPV positive. An important proportion of patients also have a history of other α -HPV-associated diseases. A genitodigital mode of transmission has therefore been suggested, which together with particular immunological and anatomical characteristics, would make nail cSCC a hidden HR-HPV-associated reservoir.⁵ The nonungual part of the finger shares the risk of HR-HPV genitodigital transmission. Most studies have not found any markers for HPV detection status,⁴ and further investigation is needed to evaluate the implication of HR-HPV positivity in terms of outcome.

We sought to evaluate HR-HPV prevalence, clinicopathological characteristics, anatomical distribution, surrogate markers and outcomes of HR-HPV-associated cSCC of the finger (ungual and nonungual).

Patients and methods

Study design

This was an observational bicentric study carried out at two Spanish tertiary hospitals. Patients with an excised *in situ* cSCC (including extragenital SCC *in situ* disease and excluding actinic keratosis) or invasive cSCC located in a finger or a toe between January 2013 and December 2020 were included. Patients with epidermodysplasia verruciformis were excluded.

Participants, variables and outcomes

Epidemiological data on the patients' characteristics, the clinical and histopathological variables of the tumour, and treatments and outcomes were recorded. Differences in the proportion of these variables in the HR-HPV and non-HR-HPV groups were evaluated. Regarding the location, periungual and subungual tumours were classified as unguinal tumours, whereas tumours located on other areas of the finger (including the pulp; the palmar, dorsal and lateral sides of the phalanges; and the interphalangeal and metacarpophalangeal joints) were grouped into nonungual finger tumours.

Laboratory procedures

Slides stained with haematoxylin and eosin were reviewed, and histopathological variables were reassessed by two experienced dermatopathologists specialized in skin cancer (LA and ASB). A basaloid morphology was considered when a tumour was composed of nonkeratinizing squamous cells showing a high nucleus/cytoplasm ratio and a frequent high mitotic rate.

p16 staining was performed on formalin-fixed and paraffin-embedded tissue sections, which were deparaffinized followed by antigen retrieval (ethylenediaminetetraacetic acid, pH 9.0, at 95 °C for 30 min). p16 staining (dilution 1 : 10 for 30 min; clone E6H4; MTM Laboratories, Heidelberg, Germany) was performed on a Leica BOND MAX instrument (Leica Biosystems, Nussloch, Germany) using the Bond Polymer Refine Detection Kit (Leica). p16 positivity was defined as $\geq 70\%$ tumour cells with strong nuclear and cytoplasmic staining.

Manual macrodissection of the paraffin-embedded tumour tissue was performed selecting nonkeratinized intratumoral areas. HPV DNA was extracted with the QIAamp MinElute Virus Spin kit (Qiagen, Hilden, Germany) and detected by Mix SPF10 Plus RUO Real-Time PCR with Inno-Lipa HPV Genotyping Extra II (Fujirebio, Ghent, Belgium). The test detected the presence of any HPV DNA and specifically the types of mucosal HR-HPV (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) and LR-HPV (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 67, 81, 83, 89). The test was anonymized regarding information about the patient's genital tract health.

Statistical analysis

The Pearson χ^2 test was used to compare qualitative variables, and the Student *t*-test and Mann-Whitney *U*-test to compare quantitative parametric and nonparametric

variables, respectively. All statistical tests used the two-sided $P < 0.05$ level as their significance threshold. Analyses were performed with SPSS Statistics (V24.0.0; IBM, Armonk, NY, USA).

Results

Human papillomavirus genotyping

In total, 45 patients (and 45 tumours) were evaluated (Table 1). HPV was detected in more than half (56%) and HR-HPV in a third (33%) of the cases. HPV type 16 was the most commonly detected genotype (22%), while other HR-HPVs (genotypes 31, 39, 56, 73 and 82) were detected in one patient each.

Clinicopathological characteristics by human papillomavirus status

There was no statistically significant difference in sex distribution. The mean age was lower in patients with HR-HPV than in those with non-HR-HPV (62.4 vs. 81.1 years, $P = 0.001$). The global immunosuppression rate was 31% (14 of 45), with no difference between the groups (Table 2).

The finger most commonly affected by HR-HPV-associated cSCC was the second finger (40%), and for non-HR-HPV it was the third finger (31%). There were no HR-HPV-associated tumours on the toes, while four cases of non-HR-HPV were found at this location. Seven of 15 HR-HPV tumours (47%) occurred on nonungual-related areas of the finger, while 40% were subungual and 13% periungual. In the non-HR-HPV group, 63% were nonungual, 27% subungual and 10% periungual.

HR-HPV-associated cSCCs were smaller (mean size 1.0 vs. 1.5 cm) than HR-HPV-negative tumours, although this did not reach statistical significance ($P = 0.07$). No differences in clinical appearance were observed regarding HPV status. Overall, 40% of tumours (18 of 45) were misdiagnosed as mycoses, warts or other conditions before biopsy, and 13 of these 18 patients were also incorrectly treated with cryotherapy, antifungals or other medication before

Table 1 Prevalence of human papillomavirus types in cutaneous squamous cell carcinoma of the finger ($n = 45$).

HPV detection	<i>n</i> (%)
Any HPV	25 (56)
High-risk HPV	15 (33)
16	10 (22)
31	1 (2)
39	1 (2)
56	1 (2)
73	1 (2)
82	1 (2)
Low-risk HPV	14 (31)
6	2 (4)
11	11 (24)
61	1 (2)
Undetermined HPV type	4 (9)

HPV, human papillomavirus. Concomitant infections with HPV type 16 plus other low-risk HPV types were detected in six cases (13%).

Table 2 Patient and tumour characteristics, markers and outcomes of high-risk and non-high-risk human papillomavirus squamous cell carcinoma of the finger.

	Non-high-risk HPV (N = 30)	High-risk HPV (N = 15)	Total (N = 45)	P
Sex				0.53
Male	15 (50)	9 (60)	24 (53)	
Female	15 (50)	6 (40)	21 (47)	
Age (years), mean (SD)	81.1 (15.1)	62.4 (19.5)	74.9 (18.7)	0.001
Immune status				0.82
Immunosuppressed	9 (30)	5 (33)	14 (31)	
Immunocompetent	21 (70)	10 (67)	31 (69)	
Other NMSC				0.26
Yes	11 (37)	3 (20)	14 (31) ^a	
No	19 (63)	12 (80)	31 (69)	
Viral warts				0.74
Present	3 (10)	2 (13)	5 (11)	
Absent	27 (90)	13 (87)	40 (89)	
Finger or toe involved				0.08
Laterality				
Left	8 (27)	8 (53)	16 (36)	
Right	22 (73)	7 (47)	29 (64)	
Finger				0.49
1st	3 (12)	4 (27)	7 (17)	
2nd	7 (27)	6 (40)	13 (32)	
3rd	8 (31)	2 (13)	10 (24)	
4th	5 (19)	2 (13)	7 (17)	
5th	3 (12)	1 (7)	4 (10)	
Toe				
1st	3 (75)	0 (0)	3 (75)	
4th	1 (25)	0 (0)	1 (25)	
Location				0.56
Nonungual	19 (63)	7 (47)	26 (58)	
Subungual	8 (27)	6 (40)	14 (31)	
Periungual	3 (10)	2 (13)	5 (11)	
Size (mm), mean (SD)	15 (9)	10 (5)	1.3 (0.8)	0.07
Clinical presentation				0.64
Nodular or ulcerated mass	7 (24)	3 (21)	10 (23)	
Hyperkeratotic band or tumour (wart-like)	19 (66)	11 (79)	30 (70)	
Dystrophic nail	1 (3)	0 (0)	1 (2)	
Melanonychia or erythronychia	2 (7)	0 (0)	2 (5)	
Pain				0.15
Yes	10 (33)	2 (13)	12 (27)	
No	20 (67)	13 (87)	33 (73)	
Previously misdiagnosed				>0.99
Yes	12 (40)	6 (40)	18 (40)	
No	18 (60)	9 (60)	27 (60)	
Evolution time (months), mean (SD)	22.2 (28.0)	22.3 (15.5)	22.2 (24.0)	0.99
Histology				0.004
<i>In situ</i>	4 (13)	9 (60)	13 (29)	
Invasive	24 (80)	6 (40)	30 (67)	
Keratoacanthoma-like	2 (7)	0 (0)	2 (4)	
Depth of invasion (mm) (if invasive), mean (SD)	2.3 (1.5) ^b	1.8 (1.0)	2.2 (1.5)	0.48
Grade of differentiation				0.21
Well	17 (57)	5 (36)	22 (49)	
Moderate	9 (30)	6 (43)	15 (33)	
Poor	4 (13)	3 (21)	7 (16)	
Developed on an AK (if invasive)				0.82
Yes	5 (21)	1 (17)	6 (20)	
No	19 (79)	5 (83)	24 (80)	
Grade of elastosis				0.03
0	8 (28)	5 (42)	13 (32)	
1	5 (17)	5 (42)	10 (24)	
2	3 (10)	2 (17)	5 (12)	
3	13 (45)	0 (0)	13 (32)	
Grade of dermal inflammation				0.03
0	3 (10)	3 (27)	6 (15)	
1	8 (28)	4 (36)	12 (30)	
2	6 (21)	4 (36)	10 (25)	
3	12 (41)	0 (0)	12 (30)	

(Continued)

Table 2 (Continued)

	Non-high-risk HPV (N = 30)	High-risk HPV (N = 15)	Total (N = 45)	P
Tumour morphology				0.003
None	25 (83)	6 (40)	31 (69)	
Basaloid	5 (17)	9 (60)	14 (31)	
p16 positivity rate (%), mean (SD)	36.3 (40.8)	61.0 (39.7)	44.6 (41.7)	0.06
Recurrence after surgery				0.16
Yes	10 (34)	7 (58)	17 (41)	
No	19 (66)	5 (42)	24 (59)	
Follow-up time after treatment (months), mean (SD)	41.9 (29.1)	28.8 (25.6)	37.7 (28.4)	0.16

The data are presented as *n* (%) of available data, unless stated otherwise. AK, actinic keratosis; HPV, human papillomavirus; NMSC, nonmelanoma skin cancer. *1 of 14 was located in the genital area; *1 of 24 patients presented with invasion beyond the subcutaneous fat, one had perineural invasion, and one had lymphovascular invasion.

surgical removal. The mean evolution time until correct diagnosis was 22.2 months.

HR-HPV-associated tumours were more frequently intraepidermal (60%), while non-HR-HPV tumours were more frequently invasive (80%) ($P = 0.004$). Tumoural invasion (for non-*in situ* tumours) was deeper in the non-HR-HPV group (mean depth of invasion 2.3 vs. 1.8 mm). Tumours were mostly well (49%) or moderately (33%) differentiated, without significant differences regarding HPV status.

Elastosis and inflammation were more frequently observed in tumours without HR-HPV ($P = 0.030$ and 0.026 , respectively). A basaloid morphology was evident in 60% of HR-HPV-positive tumours, but in only 17% of non-HR-HPV ($P = 0.003$). The mean p16 positivity rate was 61% in HR-HPV

tumours and 36% in non-HR-HPV tumours, although this did not reach statistical significance ($P = 0.061$).

The proportion of recurrence after surgery was higher in the HR-HPV group (58% vs. 34%), although not statistically significantly ($P = 0.16$).

Clinicopathological characteristics by anatomical area

HR-HPV was detected in 27% of tumours affecting nonungual areas of the finger and in 42% of those affecting the nail (Table 3). Patients with nonungual tumours were older (mean age 79.9 vs. 68.1 years, $P = 0.04$). Nonungual tumours were also bigger (mean size 1.7 vs. 1.0 cm, $P = 0.003$) and

Table 3 Patient and tumour characteristics, outcomes and human papillomavirus distribution of squamous cell carcinoma of the finger by anatomical area.

	Nonungual (N = 26)	Ungual (N = 19)	Total (N = 45)	P-value
Sex				0.083
Male	11 (42)	13 (68.4)	24 (53)	
Female	15 (58)	6 (31.6)	21 (47)	
Age (years), mean (SD)	79.9 (16.7)	68.1 (19.7)	74.9 (18.7)	0.035
Immune status				0.21
Immunosuppressed	10 (38)	4 (21)	14 (31)	
Immunocompetent	16 (62)	15 (79)	31 (69)	
Size (cm), mean (SD)	1.7 (0.9)	1.0 (0.5)	1.3 (0.8)	0.003
Pain				0.52
Yes	6 (23)	6 (32)	12 (27)	
No	20 (77)	13 (68)	33 (73)	
Evolution time (months), mean (SD)	16.9 (16.5)	29.9 (31.0)	22.2 (24.0)	0.12
Histology				0.22
<i>In situ</i>	5 (19)	8 (42)	13 (29)	
Invasive	20 (77)	10 (53)	30 (67)	
Keratoacanthoma-like	1 (4)	1 (5)	2 (4)	
Depth of invasion (mm) (if invasive), mean (SD)	2.6 (1.5)	1.4 (0.8)	2.2 (1.5)	0.018
Grade of differentiation				0.35
Well	11 (42)	11 (61)	22 (49)	
Moderate	11 (42)	4 (22)	15 (33)	
Poor	4 (15)	3 (17)	7 (16)	
Recurrence after surgery				0.011
Yes	6 (25)	11 (65)	17 (41)	
No	18 (75)	16 (35)	24 (59)	
Any HPV				0.74
Detected	15 (58)	10 (53)	25 (56)	
Undetected	11 (42)	9 (47)	20 (44)	
High-risk HPV				0.29
Detected	7 (27)	8 (42)	15 (33)	
Undetected	19 (73)	11 (58)	30 (89)	

HPV, human papillomavirus.

more invasive than those in the ungual location (invasive proportion 77% vs. 53%, $P = 0.22$; mean depth of invasion of 2.6 vs. 1.4 mm, $P = 0.018$). Ungual tumours more often recurred after surgery (65% vs. 25%, $P = 0.011$).

Therapeutic modalities

Seven *in situ* tumours had initially been treated with superficial therapies such as cryotherapy, photodynamic therapy, topical imiquimod or CO₂ laser ablation, but they all recurred. In total, 29 patients (64%) were operated on once, while 11 (24%) required a second intervention and 5 (11%) a third (Table 4). Regarding attempts to treat the tumour, 28% (16 of 57) of conventional operations failed: 16% (9 of 57) because of involved margins in the histopathology report and 12% (7 of 57) because of tumour recurrence despite clear margins (considering any distance between tumour and tissue as long as it is free). None of the patients treated with Mohs micrographic surgery (MMS) had recurrences. The mean global follow-up after surgery was 37.7 months. Primary wound closure was used in 33% of patients, a skin graft in 44%, and a skin flap, amputation or second intention healing in 2% each. Four patients, all treated with skin grafts, presented wound complications after surgery: one infected wound, one graft necrosis and two dysfunctional scars.

Discussion

Our study has found results that are consistent with previous meta-analyses and larger series in terms of overall HR-HPV prevalence in cSCC (33%), with a predominance of HPV 16.³⁻⁵ A novel finding of our study is that HR-HPV was also detected in a significant proportion (27%) of nonungual finger cSCCs. A previous study of eight patients stated that no cSCCs in this location were associated with HR-HPV.⁶ Based on these results, it would be expected that the incidence of finger cSCC would decrease in areas where HPV

vaccination is implemented. Meanwhile, it would be advisable to screen for genital HR-HPV diseases when finger cSCCs are diagnosed.

Notably, patients with HR-HPV-associated cSCC were younger than those with non-HR-HPV-associated cSCC, which could be explained by higher sexual activity among younger people, lending weight to the genitodigital transmission theory. A remarkable finding of our study is that *in situ* tumours were more frequent among HR-HPV-associated cSCC. In the same vein, HR-HPV-positive tumours were smaller and had a shallower depth of invasion. Regarding the tumour location, we also found that nail cSCCs were smaller and less invasive, and occurred in younger patients than nonungual finger tumours. These differences could be explained in terms of the particular nail anatomy, the higher proportion of HR-HPV in the nail group and the higher proportion of tumours due to accumulated sun damage in the nonungual areas of the finger.

Our study has found that the absence of both elastosis and inflammation and the existence of a basaloid morphology (a well-known histopathological pattern for HPV-associated malignancies) could be used as markers of HR-HPV in finger cSCC (Figure 1). It is well known that persistent sun damage causes chronic inflammation resulting in elastosis,⁷ which might explain why these findings were more frequently seen in the non-HR-HPV group in our series. Indeed, elastosis and inflammation are more likely to be found in tumours caused by sun damage, which are more invasive, are more frequently located on nonungual areas of the finger and mostly appear in older patients (Figure 2). Although p16 overexpression is recognized as a surrogate marker for HPV-associated cervical cancer, we could not demonstrate its role in digital cSCC. Previous studies, focused on extragenital SCC *in situ* other than on the finger, were unable to find candidate markers of HPV infection, such as koilocytosis, p16 or pRb,⁴ with the exception of a study showing that negative p53 correlates with HPV detection.⁸

This article highlights the fact that finger cSCC is still a diagnostic and therapeutic challenge,⁹ with a clear diagnostic delay and almost half of the cases being misdiagnosed and treated improperly. Although isolated case reports have claimed successful treatment with photodynamic therapy,¹⁰ radiotherapy¹¹ or cryosurgery,¹² none of these achieved definitive healing in our patients. Unfortunately, too few of our patients were treated with MMS to draw definitive conclusions. However, MMS seems to give better results than conventional surgery in terms of recurrence, tissue sparing and preserving functionality.

Previous studies found recurrence rates of 20%,¹³ 23%⁵ and 26%¹⁴ for HPV-associated cSCC of the nail or finger treated with MMS. Although these studies lacked a control group without HPV-associated cSCC, the recurrence rate is clearly higher than the estimated rate of 3% in other locations.¹⁵ Some studies have determined a general recurrence rate (without evaluating HPV status) of 0%,¹⁶ 8%¹⁷ and 22%¹⁸ for finger or nail cSCC treated with MMS.

Our study adds a direct comparison of recurrence according to HPV detection status in this particular location, suggesting that HPV infection is a recurrence risk factor for finger cSCC, although this did not reach statistical significance. This increased recurrence could be due to the persistence of HR-HPV-infected cells in tumour-free tissue¹⁴

Table 4 Treatment modalities and their outcomes in squamous cell carcinoma of the finger.

Treatment failure rate according to treatment offered ($N = 68$)	
Superficial therapies ^a ($n = 7$)	7 (100)
Conventional surgery ^b ($n = 57$)	16 (28)
Mohs surgery ($n = 4$)	0 (0)
Number of interventions per patient to achieve healing ($n = 45$)	
1	29 (64)
2	11 (24)
3	5 (11)
Wound closure after last surgery ($n = 45$)	
Primary closure	15 (33)
Skin graft	20 (44)
Skin flap	1 (2)
Second intention healing	1 (2)
Amputation	1 (2)
Complications after surgery ($n = 61$)	
Yes	4 (7) ^c
No	57 (93)

The data are presented as n (%). ^aFor example, cryotherapy, photodynamic therapy, topical imiquimod or CO₂ laser ablation; ^b9 of 57 (16%) because of involved margins in the histopathology report and 7 of 57 (12%) because of tumour recurrence despite clear margins; ^c4 of 4 cases closed with a skin graft.

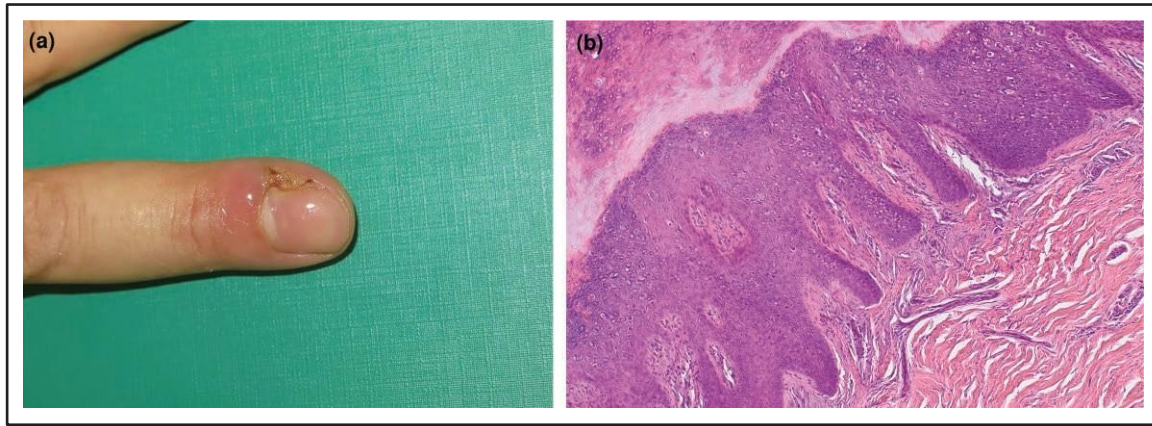


Figure 1 Clinical and histopathological images of a high-risk human papillomavirus-associated periungual squamous cell carcinoma. (a) A periungual hyperkeratotic and erosive mass causing nail dystrophy. (b) Basaloid *in situ* squamous cell proliferation. Note the high nucleus-to-cytoplasm ratio and the presence of frequent mitosis. No elastosis or inflammatory reaction is observed (haematoxylin and eosin, original magnification $\times 100$).

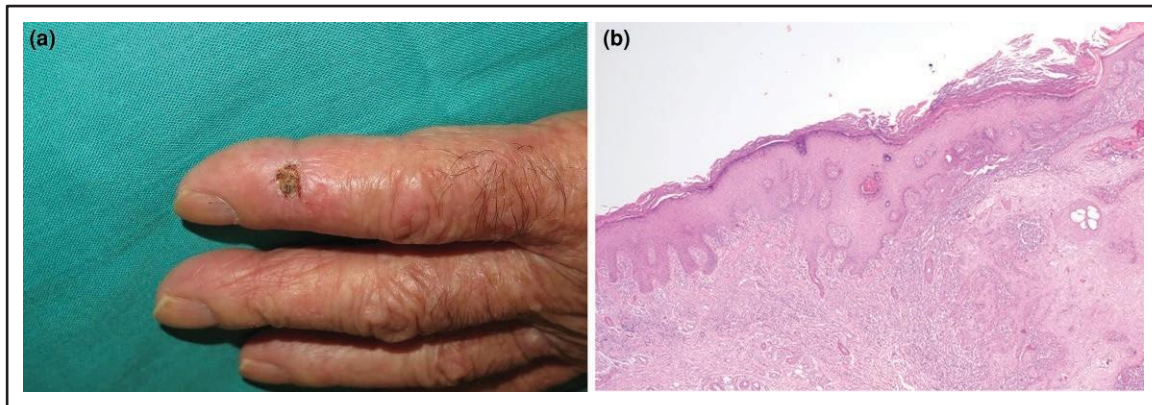


Figure 2 Clinical and histopathological images of a nonungual squamous cell carcinoma of the finger not associated with high-risk human papillomavirus. (a) Erythematous tumour with a central crust on the dorsum of the finger. (b) Keratinizing invasive squamous cell proliferation. Note the presence of elastosis and inflammatory infiltrate (haematoxylin and eosin, original magnification $\times 40$).

and the difficulties in operating in this particular anatomical area, where achieving clear margins and definitively wide clear margins may be challenging.

The results of this study are limited by the small number of patients, although it is one of the largest series reported and includes a control group without HR-HPV. Further, while our assay was broad spectrum (detecting more than 10 HPV types),² it did not cover all HPV types (cutaneous and mucosal). Although macrodissection of the tumour tissue was performed to select the nonkeratinized intratumoral areas, the risk of surface contamination could have been further minimized by using laser microdissection.

Conclusion

HR-HPV-associated cSCC of the finger appears in younger patients, is smaller, is less infiltrative and is probably more liable to recur than HR-HPV-negative tumours. The presence of a basaloid morphology and the absence of both elastosis and inflammation could be used as markers for HR-HPV detection. We recommend an initial surgical approach, where MMS is the preferred treatment option. This study demonstrates that HR-HPV is also frequently detected in nonungual tumours and suggests its aetiopathogenic role. Further studies are needed to prove causality and possible genitodigital transmission in this particular location.

What's already known about this topic?

- Mucosal HR-HPV seems to be a causal factor for nail cSCC.

What does this study add?

- We identified relevant characteristics and outcomes of HR-HPV-associated cSCC of the finger (it appears in younger patients, is smaller and is less infiltrative than non-HR-HPV tumours).
- Possible surrogates were identified (basaloid morphology and absence of elastosis and inflammation) that could be used as markers for HR-HPV detection.
- HR-HPV may also play an aetiopathogenic role in non-ungual tumours.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding sources

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Ethics statement

The study was approved by the local ethics committee (HCB/2020/0998). Informed consent: patients provided informed consent for participation and publication of their case details and images.

Data availability

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

References

- 1 Haley CT, Mui UN, Vangipuram R *et al.* Human oncoviruses: mucocutaneous manifestations, pathogenesis, therapeutics, and prevention: papillomaviruses and Merkel cell polyomavirus. *J Am Acad Dermatol* 2019; **81**:1–21.
- 2 Wang J, Aldabagh B, Yu J, Arron ST. Role of human papilloma-virus in cutaneous squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014; **70**:621–9.
- 3 Aoki R, Clanner-Engelshofen BM, Charnowski S *et al.* Distribution of high-risk α -genus human papillomavirus genotypes impacts cutaneous neoplasms. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; **33**:1304–11.
- 4 Namgoong S, Kim J, Jeong KM *et al.* Association of human papillomavirus and extra-genital Bowen disease (squamous cell carcinoma *in situ*): a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2021; **84**:822–5.
- 5 Shimizu A, Kuriyama Y, Hasegawa M *et al.* Nail squamous cell carcinoma: a hidden high-risk human papillomavirus reservoir for sexually transmitted infections. *J Am Acad Dermatol* 2019; **81**:1358–70.
- 6 Kreuter A, Gambichler T, Pfister H, Wieland U. Diversity of human papillomavirus types in periungual squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2009; **161**:1262–9.
- 7 Ansary TM, Hossain MR, Kamiya K *et al.* Inflammatory molecules associated with ultraviolet radiation-mediated skin aging. *Int J Mol Sci* 2021; **22**:3974.
- 8 Murao K, Yoshioka R, Kubo Y. Human papillomavirus infection in Bowen disease: negative p53 expression, not p16INK4a over-expression, is correlated with human papillomavirus-associated Bowen disease. *J Dermatol* 2014; **41**:878–84.
- 9 Perruchoud DI, Varonier C, Haneke E *et al.* Bowen disease of the nail unit: a retrospective study of 12 cases and their association with human papillomaviruses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; **30**:1503–6.
- 10 Usmani N, Stables GI, Telfer NR, Stringer MR. Subungual Bowen's disease treated by topical aminolevulinic acid–photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005; **53** (5 Suppl.):S273–6.
- 11 Hunt WT, Cameron A, Craig P, de Berker DA. Multiple-digit peri-ungual Bowen's disease: a novel treatment approach with radiotherapy. *Clin Exp Dermatol* 2013; **38**:857–61.
- 12 Ruiz Santiago H, Morales-Burgos A. Cryosurgery as adjuvant to Mohs micrographic surgery in the management of subungual squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2011; **37**:256–8.
- 13 Riddel C, Rashid R, Thomas V. Ungual and periungual human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2011; **64**:1147–53.
- 14 Alam M, Caldwell JB, Eliezri YD. Human papillomavirus-associated digital squamous cell carcinoma: literature review and report of 21 new cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; **48**:385–93.
- 15 Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**:976–90.
- 16 Dika E, Piraccini BM, Balestri R *et al.* Mohs surgery for squamous cell carcinoma of the nail: report of 15 cases. Our experience and a long-term follow-up. *Br J Dermatol* 2012; **167**:1310–14.
- 17 Goldminz D, Bennett RG. Mohs micrographic surgery of the nail unit. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; **18**:721–6.
- 18 Young LC, Tuxen AJ, Goodman G. Mohs' micrographic surgery as treatment for squamous dysplasia of the nail unit. *Australas J Dermatol* 2012; **53**:123–7.

4.2 Article 2

Títol: Prognostic factors for satellitosis or in-transit metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma: A multicentric cohort study.

Autors: Marti-Marti I, Podlipnik S, Cañueto J, Ferrándiz-Pulido C, Deza G, Sanmartín O, Jaka A, Beà-Ardèbol S, Botella-Estrada R, Redondo P, Turrión-Merino L, Ruiz-Salas V, Masferrer E, Yébenes M, Sánchez-Schmidt JM, Gracia-Darder I, Altemir-Vidal A, Aguayo-Ortiz RS, Becerril S, Bodet-Castillo D, Leal L, Fuente MJ, Moreno-Arrones OM, Abril-Pérez C, Tomás-Velázquez A, Sandoval-Clavijo A, Toll A.

Revista: J Am Acad Dermatol. 2023 Jul;89(1):119-127. Q1 (1/70) IF 13.8

Resum: Recentment s'ha evidenciat que les satel·litosi o metàstasi en trànsit comporten un pronòstic comparable a les metàstasi ganglionars locoregionals en el carcinoma escatós cutani. Donat que no totes les satel·litosi són iguals, se suposa que no tots els pacients es comportaran igual. El present article pretén determinar quines característiques o factors pronòstics de les satel·litosi estan associats amb un augment del risc de recaiguda i mortalitat específica per tal d'estratificar grups de risc.

Es tracta d'un estudi de cohorts retrospectiu i multicèntric, realitzat a 17 centres de l'estat espanyol. Es van incloure pacients amb carcinoma escatós cutani que van desenvolupar satel·litosi entre els anys 2008 i 2022. L'anàlisi de risc competitiu multivariant va avaluar quins factors (propis del pacient, del tumor o de les satel·litosi) estaven associats amb la recaiguda i la mort específica.

D'un total de 111 pacients amb carcinoma escatós cutani i satel·litosi, es van incloure 86 pacients per a l'anàlisi que complien tots els criteris d'inclusió. Un diàmetre màxim de la satel·litosi ≥ 20 mm, la presència de > 5 satel·litosi i la invasió en profunditat del tumor primari es van associar amb una incidència acumulada de recaiguda augmentada (proporció de subhazard [SHR]: 2,89 [IC del 95%, 1,44-5,83; P = 0,003], 2,32 [IC 95%, 1,13-4,77; P = 0,021] i 2,863 [IC 95%, 1,25-6,55; P = 0,013]), respectivament. El fet de presentar més de > 5

satel·litosi també es van associar amb una major probabilitat de mort específica (SHR: 3,48 [IC del 95%, 1,18-10,2; P = 0,023]).

La mida i el nombre de satel·litosi són les dues variables principals que marquen el pronòstic en cas de trobar-se amb un pacient amb carcinoma escatós cutani i satel·litosi. Aquests resultats proporcionen nova informació pronòstica i es podrien ajudar a estratificar grups de risc d'estadificació.

Prognostic factors for satellitosis or in-transit metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma: A multicentric cohort study



Ignasi Marti-Marti, MD,^a Sebastian Podlipnik, MD,^a Javier Cañueto, MD,^b Carla Ferrándiz-Pulido, MD,^c Gustavo Deza, MD,^d Onofre Sanmartín, MD,^c Ane Jaka, MD,^f Sonia Beà-Ardèbol, MD,^g Rafael Botella-Estrada, MD,^h Pedro Redondo, MD,ⁱ Lucía Turrión-Merino, MD,^j Verónica Ruiz-Salas, MD,^k Emili Masferrer, MD,^l Mireia Yébenes, MD,^m Júlia-María Sánchez-Schmidt, MD,ⁿ Inés Gracia-Darder, MD,^o Arcadi Altemir-Vidal, MD,^p Rafael S. Aguayo-Ortiz, MD,^q Sara Becerril, MD,^b Domingo Bodet-Castillo, MD,^c Lorena Leal, MD,^d Maria José Fuente, MD,^f Oscar Muñoz Moreno-Arrones, MD,^g Carlos Abril-Pérez, MD,^h Alejandra Tomás-Velázquez, MD,ⁱ Alejandra Sandoval-Clavijo, MD,^a and Agustí Toll, MD^a

Background: Satellitosis or in-transit metastasis (S-ITM) has clinical outcomes comparable to node-positivity in cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). There is a need to stratify the risk groups.

Objective: To determine which prognostic factors of S-ITM confer an increased risk of relapse and cSCC-specific—death.

Methods: A retrospective, multicenter cohort study. Patients with cSCC developing S-ITM were included. Multivariate competing risk analysis evaluated which factors were associated with relapse and specific death.

Results: Of a total of 111 patients with cSCC and S-ITM, 86 patients were included for analysis. An S-ITM size of ≥ 20 mm, > 5 S-ITM lesions, and a primary tumor deep invasion was associated with an increased cumulative incidence of relapse (subhazard ratio [SHR]: 2.89 [95% CI, 1.44-5.83; $P = .003$], 2.32 [95% CI, 1.13-4.77; $P = .021$], and 2.863 [95% CI, 1.25-6.55; $P = .013$]), respectively. Several > 5 S-ITM lesions were also associated with an increased probability of specific death (SHR: 3.48 [95% CI, 1.18-10.2; $P = .023$]).

From the Department of Dermatology, Hospital Clinic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain^a; Department of Dermatology, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain^b; Department of Dermatology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain^c; Department of Dermatology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain^d; Department of Dermatology, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain^e; Department of Dermatology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain^f; Department of Dermatology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain^g; Department of Dermatology, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain^h; Department of Dermatology, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona/Madrid, Spainⁱ; Department of Dermatology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Spain^j; Department of Dermatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain^k; Department of Dermatology, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Spain^l; Department of Dermatology, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain^m; Department of Dermatology, Hospital General de Granollers, Granollers, Spainⁿ; Department of Dermatology, Hospital Universitari Son Espases, Palma, Spain^o; Department of Dermatology, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, Spain^p; and Department of Dermatology, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain.^q

Funding sources: The research at the Melanoma Unit in Hospital Clinic Barcelona is partially financed by the CIBER de Enfermedades Raras of the Instituto de Salud Carlos III, Spain, cofunded by ISCIII-Subdirección General de Evaluación; AGAUR 2017_SGR_1134 and CERCA Program by Generalitat de Catalunya, Spain. Part of the work was carried out at the Esther Koplowitz Center, Barcelona. Dr Cañueto is partially supported by Instituto de Salud Carlos III (PI21-01207, cofinanced by FEDER funds), by the Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS2338/A/21), and by the "Programa de Intensificación of the ISCIII, grant number INT20/00074.

IRB approval status: Reviewed and approved by the Hospital Clinic de Barcelona Clinical Research Ethics Committee (HCB/2020/0998).

Accepted for publication February 12, 2023.

Reprints not available from the authors.

Correspondence to: Ignasi Marti-Marti, MD, Department of Dermatology, Hospital Clinic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Carrer de Villarroel 170, Barcelona, Spain, 08036. E-mail: ignasi.marti.marti@gmail.com.

Published online March 10, 2023.

0190-9622/\$36.00

© 2023 by the American Academy of Dermatology, Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.02.048>

Limitations: Retrospective study and heterogeneity of treatments.

Conclusion: The size and the number of S-ITM lesions confer an increased risk of relapse and the number of S-ITM an increased risk of specific-death in patients with cSCC presenting with S-ITM. These results provide new prognostic information and can be considered in the staging guidelines. (J Am Acad Dermatol 2023;89:119-27.)

Key words: in-transit metastasis; satellitosis; satellite lesions; squamous cell carcinoma; skin cancer.

INTRODUCTION

Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC), accounting for 20% to 50% of keratinocyte carcinomas, is the second most common form of skin cancer.¹ Global incidence rates appear to be increasing, at least in most White populations.² The overall prognosis is good. However, a subgroup of patients relapses and experiences metastasis, which leads to death in many cases.^{1,2} It is, then, of vital importance to identify this subset of patients and offer them the most appropriate treatment and follow-up.

Satellitosis or in-transit metastasis (S-ITM) produces nonepidermal lesions originating between the primary tumor and the first tumor-draining lymph nodes. According to the melanoma classification, satellitosis is differentiated from in-transit metastasis if it occurs within 2 cm of the primary tumor.³ S-ITM is thought to occur as a consequence of intralymphatic or possibly angiotropic tumor spread.⁴ S-ITM has been demonstrated to be an independent poor-outcome risk factor in cSCC.⁵⁻⁷ Although rare, when a patient with S-ITM is encountered, it represents a management challenge given that it is omitted in current cSCC staging systems and guidelines ([American Joint Committee on Cancer [AJCC] Eighth edition,³ Brigham and Women's Hospital system,⁸ and National Comprehensive Cancer Network Guidelines).⁹

Recently, it has been shown that, in terms of recurrence and disease-specific survival, patients with S-ITM have clinical outcomes comparable to node-positivity.⁷ Therefore, it has been suggested to incorporate them into the next clinical nodal staging systems and guidelines, in a similar way to melanoma and Merkel cell carcinoma. The AJCC Eighth edition adopted mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck nodal staging system for staging nodal disease in cSCC, despite the differences between both diseases. The AJCC Eighth

edition stratified poorly in terms of survival and shows limited monotonicity of the nodal categories.¹⁰ There is little evidence to guide decisions regarding nodal staging and adjuvant therapy.

Hypothesizing that not all S-ITMs in cSCC are equal and consequently do not all have the same outcome, the present study aimed to determine which prognostic factors of S-ITM are associated with an increased risk of relapse and specific death to give guidance on stratifying risk groups.

METHODS

Study design and

participants

This is a retrospective multicenter cohort study performed at 17 Spanish teaching hospitals. Patients with a pathologic diagnosis of cSCC and a registered S-ITM between 2008 and 2022 were included. S-ITM was defined as lesions between the primary tumor and the first tumor-draining lymph nodes with a cSCC histology similar to the primary tumor and without an epidermal origin.¹¹ Only patients with S-ITM and no other metastasis at the time of the first metastatic spread were included in the analysis. Patients with prior or concurrent nodal or visceral metastasis were excluded.

Variables and outcomes

Data included basic epidemiologic variables, risk factors associated with poor outcomes in current staging systems (AJCC Eighth Edition³ and Brigham and Women's Hospital⁸) and in the National Comprehensive Cancer Network guidelines,⁹ stage at diagnosis, treatments, characteristics of S-ITM (size, number [categorized as 1, 2-5, and >5 lesions], distance from primary tumor [categorized into <2 cm and \geq 2 cm], and time from primary tumor to S-ITM appearance), relapses, type of relapse, death, cause of death, and date of last follow-up. S-ITM characteristics were obtained from routine measurements

CAPSULE SUMMARY

- There is a need to stratify the risk groups of patients with cutaneous squamous cell carcinoma and satellitosis/in-transit metastasis.
- A satellitosis/in-transit metastasis size of \geq 20 mm and >5 satellitoses/in-transit metastases lesions are associated with poor outcomes in these patients. These results could be considered in the staging guidelines.

Abbreviations used:

AJCC:	American Joint Committee on Cancer
cSCC:	cutaneous squamous cell carcinoma
S-ITM:	satellitosis or in-transit metastasis
SHR:	subhazard ratio

taken when patients were seen before treatment and recorded in medical reports. In cases of multiple S-ITM, the largest lesion was considered as the S-ITM diameter. Follow-up time started at the date of diagnosis of the S-ITM. End points were relapse and specific death. Relapse was defined as any recurrence (local recurrence, S-ITM, nodal, parotid, or visceral metastasis) in patients who had achieved disease-free status after treatment or who experienced an increased tumor burden despite being treated.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to summarize the basic characteristics of patients, primary tumors, and S-ITM. Competing risk analysis was used where death from other causes was the competing event. Univariate and multivariate analyses with the Fine-Gray model were performed using Fine and Gray's subdistribution hazards model (subhazard ratio [SHR]) to determine the effect of independent variables on relapse and specific death. Variables with a *P* value of <0.2 in the univariate analysis were included in the multivariate analysis. Cumulative incidence functions were used to graphically assess the cumulative incidence of outcomes of interest and Gray's test to estimate the difference in the cumulative incidence functions between groups. All statistical tests used the 2-sided *P*<.05 level as their significance threshold. Analyses were performed using R version 4.2.2 (2022-10-31), and the *cmprsk* function from the *cmprsk* package (version 2.1-11) was used for competing risk analysis.

Ethics

The study was approved by the local ethics committee (HCB/2020/0998) and performed according to the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was not needed because only anonymized data were used.

RESULTS

Baseline characteristics

A total of 111 patients with cSCC and S-ITM were identified. After applying the exclusion criteria, 86 patients were included for analysis. A male predominance (77.9%) with a median age of 77 years was

observed, and 54.7% were immunosuppressed. The most frequent primary tumor location was the head and neck (89.5%) with a median diameter of 30 mm; 27.9% of primary tumors had recurred before the first S-ITM appeared, most (76.7%) had a not otherwise specified histology and were moderately (53.5%) or poorly differentiated (31.4%). The median depth of invasion of primary tumors was 6 mm, 45.3% presented invasion beyond the subcutaneous tissue, and 37.2% had a perineural invasion. Most patients were staged as a T3 (65.9%) according to the AJCC Eighth edition or T2a (33.3%) or T2b (46.4%) according to the Brigham and Women's Hospital system. They mainly underwent surgery (61.6%) or surgery + radiotherapy (32.6%). The mean S-ITM diameter was 20.2 mm (median, 15 mm; IQR, 8.25-28 mm), 34.9% of patients presented with 1 S-ITM, 45.3% between 2 and 5 lesions, and 19.8% with >5 lesions. Almost half (44.2%) of S-ITMs appeared within 2 cm of the primary tumor, the mean time from the primary tumor to S-ITM appearance was 8.5 months. S-ITMs were most commonly surgically excised (26.7%), surgically excised + radiotherapy (33.7%), or radiotherapy (18.6%). Nine patients received cemiplimab alone or in combination with other therapies. Complete baseline information is presented in [Tables I and II](#).

Survival analysis

Median (IQR) follow-up was 9.6 (4.2-20.4 months) months, and 18 (20.9%) patients died of causes other than cSCC. Relapse and specific death cumulative incidences at the 3-year follow-up were 64% and 38%, respectively. The most common types of relapses were new or progression of S-ITM (44.6%) and nodal metastasis (33.8%). Complete information is presented in [Table III](#).

Multivariate relapse analysis showed that a primary tumor invasion beyond subcutaneous or with a depth of invasion of >6 mm, an S-ITM of ≥ 20 mm, and >5 S-ITM conferred a statistically significant increased risk with an SHR of 2.863 (95% CI, 1.25-6.55; *P* = .013), 2.89 (95% CI, 1.44-5.83; *P* = .003), 2.32 (95% CI, 1.13-4.77; *P* = .021), respectively. Multivariate analysis revealed that >5 S-ITM increased specific death risk with an SHR of 3.48 (95% CI, 1.18-10.2; *P* = .023). An S-ITM of ≥ 20 mm had an SHR of 2.4 (95% CI, 0.97-5.93; *P* = .058) [Table IV](#) shows complete univariate and multivariate analyses of relapse and specific death.

[Fig 1](#) illustrates cumulative incidence function of relapse and specific death according to S-ITM characteristics assessed of interest, *P* values correspond to Gray's test assessing differences in

Table I. Epidemiologic characteristics of patients and clinicopathologic characteristics of primary tumor and satellitosis or in-transit metastasis by relapse status

Variable	No relapse (N = 42)	Relapse (N = 44)	Total (N = 86)	P value
Sex				.088
Male	36 (85.7%)	31 (70.5%)	67 (77.9%)	
Female	6 (14.3%)	13 (29.5%)	19 (22.1%)	
Age (y) (median [Q1, Q3])	77.00 (72.00, 84.50)	77.50 (72.00, 85.50)	77.00 (72.00, 85.00)	.632
Immune status				.650
Immunocompetent	18 (42.9%)	21 (47.7%)	39 (45.3%)	
Immunosuppressed*	24 (57.1%)	23 (52.3%)	47 (54.7%)	
PT location				.381
Head and neck	40 (95.2%)	37 (84.1%)	77 (89.5%)	
Extremities	1 (2.4%)	3 (6.8%)	4 (4.7%)	
Trunk	1 (2.4%)	3 (6.8%)	4 (4.7%)	
Hands and feet	0 (0.0%)	1 (2.3%)	1 (1.2%)	
PT diameter (mm) (median [Q1, Q3])	30.00 (20.00, 37.50)	30.00 (20.75, 50.00)	30.00 (20.00, 40.00)	.235
Primary vs recurrent tumor				.729
Primary tumor	31 (73.8%)	31 (70.5%)	62 (72.1%)	
Recurrent tumor	11 (26.2%)	13 (29.5%)	24 (27.9%)	
PT neurologic symptoms				.417
Absent	37 (88.1%)	41 (93.2%)	78 (90.7%)	
Present	5 (11.9%)	3 (6.8%)	8 (9.3%)	
PT prior site of radiotherapy				.045
No	42 (100.0%)	40 (90.9%)	82 (95.3%)	
Yes	0 (0.0%)	4 (9.1%)	4 (4.7%)	
PT differentiation				.849
Good	4 (9.5%)	3 (6.8%)	7 (8.1%)	
Moderate	23 (54.8%)	23 (52.3%)	46 (53.5%)	
Poor	13 (31.0%)	14 (31.8%)	27 (31.4%)	
Undifferentiated	2 (4.8%)	4 (9.1%)	6 (7.0%)	
PT histologic subtype				.629
Not otherwise specified	34 (81.0%)	32 (72.7%)	66 (76.7%)	
Desmoplastic	4 (9.5%)	2 (4.5%)	6 (7.0%)	
Carcinosarcomatous	2 (4.8%)	4 (9.1%)	6 (7.0%)	
Acantholytic	1 (2.4%)	3 (6.8%)	4 (4.7%)	
Adenosquamous	1 (2.4%)	1 (2.3%)	2 (2.3%)	
Keratoacanthoma-like	0 (0.0%)	1 (2.3%)	1 (1.2%)	
Spindle cell	0 (0.0%)	1 (2.3%)	1 (1.2%)	
PT depth of invasion (mm) (median [Q1, Q3])	5.50 (4.00, 8.00)	7.00 (5.00, 10.00)	6.00 (5.00, 9.00)	.015
PT invasion beyond subcutaneous tissue				.009
Absent	29 (69.0%)	18 (40.9%)	47 (54.7%)	
Present	13 (31.0%)	26 (59.1%)	39 (45.3%)	
PT bone invasion				.501
Absent	38 (95.0%)	43 (97.7%)	81 (96.4%)	
Present	2 (5.0%)	1 (2.3%)	3 (3.6%)	
PT perineural invasion				.039
Absent	31 (73.8%)	23 (52.3%)	54 (62.8%)	
Present [†]	11 (26.2%)	21 (47.7%)	32 (37.2%)	
PT lymphatic or vascular invasion				.938
Absent	37 (88.1%)	39 (88.6%)	76 (88.4%)	
Present	5 (11.9%)	5 (11.4%)	10 (11.6%)	
S-ITM diameter (mm) (median [Q1, Q3])	10.00 (6.00, 15.00)	20.00 (10.00, 30.00)	15.00 (8.25, 28.00)	.034
Number of satellite lesions				.131
1	18 (42.9%)	12 (27.3%)	30 (34.9%)	
2-5	19 (45.2%)	20 (45.5%)	39 (45.3%)	
>5	5 (11.9%)	12 (27.3%)	17 (19.8%)	

Continued

Table I. Cont'd

Variable	No relapse (N = 42)	Relapse (N = 44)	Total (N = 86)	P value
Distance between PT and S-ITM				.135
<2cm	22 (52.4%)	16 (36.4%)	38 (44.2%)	
≥2cm	20 (47.6%)	28 (63.6%)	48 (55.8%)	
Time from PT to S-ITM appearance (mo) (median [Q1, Q3])	5.58 (2.41, 11.19)	5.95 (3.61, 10.51)	5.95 (3.02, 11.19)	.775

PT, Primary tumor; S-ITM, satellitosis or in-transit metastasis.

*27/47 (57.4%) solid organ transplant, 1/47 (2.1%) hematologic transplant.

†23/32 (71.9%) nerve diameter of >0.1 mm and/or affected nerve deeper than dermis.

Table II. Staging and treatment of primary tumor and satellitosis or in-transit metastasis

	Value
PT T-score AJCC	
T1	15 (17.6%)
T2	11 (12.9%)
T3	56 (65.9%)
T4	3 (3.5%)
PT T-score BWH	
T1	6 (7.1%)
T2a	28 (33.3%)
T2b	39 (46.4%)
T3	11 (13.1%)
PT treatment	
Surgery	53 (61.6%)
Surgery + radiotherapy	28 (32.6%)
Radiotherapy	4 (4.6%)
Cemiplimab	1 (1.2%)
Palliative care	1 (1.2%)
S-ITM treatment	
Surgery	23 (26.7%)
Surgery + radiotherapy	29 (33.7%)
Radiotherapy	16 (18.6%)
Cemiplimab	7 (8.1%)
Surgery + radiotherapy + cemiplimab	1 (1.2%)
Radiotherapy + cemiplimab	1 (1.2%)
Conventional chemotherapy	2 (2.3%)
Surgery + radiotherapy + conventional chemotherapy	1 (1.2%)
Radiotherapy + conventional chemotherapy	2 (2.3%)
Palliative care	4 (4.6%)

AJCC, American Joint committee on Cancer; BWH, Brigham and Women's Hospital; PT, primary tumor; S-ITM, satellitosis or in-transit metastasis.

cumulative incidence function between groups on univariate analysis.

Patients treated with surgery + radiotherapy had the lowest relapse rate during follow-up (44.8%, 13/29), followed by patients treated with surgery (47.8%, 11/23), and radiotherapy (56.25%, 9/16) in

Table III. Relapse and specific death characteristics of patients with satellitosis or in-transit metastasis

	Value
Relapse cumulative incidence (95% CI)	
At 1-y follow-up	56% (43-67)
At 2-y follow-up	64% (49-76)
At 3-y follow-up	64% (49-76)
Type of first relapse event*	
Local recurrence	10 (15.4%)
S-ITM	29 (44.6%)
Nodal metastasis	22 (33.8%)
Parotid metastasis	2 (3.1%)
Visceral metastasis	2 (3.1%)
Number of relapse events per patient	
1	33
2	9
3	2
Specific death cumulative incidence (95% CI)	
At 1-y follow-up	20% (11-31)
At 2-y follow-up	35% (23-48)
At 3-y follow-up	38% (25-52)

S-ITM, Satellitosis or in-Transit Metastasis.

*The first relapse event included a single type of relapse in 26 patients, 2 concomitant types of relapse in 15 patients, and 3 concomitant types of relapse in 3 patients.

monotherapy. Among patients who received cemiplimab, 4 presented a partial or a complete response without any relapse during follow-up, whereas 5 relapsed or experienced an increased tumor burden despite treatment.

Excluded patients

Among the 25 patients excluded from the analysis, 9 patients presented with concurrent nodal metastasis, 2 presented concurrent parotid metastasis, and 12 presented prior nodal metastasis at the time of S-ITM. The median (IQR) follow-up, starting at the date of diagnosis of the S-ITM, was 10.5 (6.5-18.5 months) months. During this period, 4 (16%) patients died of causes other than cSCC and 10 (40%)

Table IV. Competing risk analysis for specific death and relapse: univariate and multivariate analyses using Fine-Gray (F-G) model expressed with subhazard ratio

Characteristic	Specific death						Relapse					
	Univariate			Multivariate			Univariate			Multivariate		
	SHR	95% CI	P value	SHR	95% CI	P value	SHR	95% CI	P value	SHR	95% CI	P value
Sex												
Male	—	—					—	—				
Female	1.59	0.70, 3.63	.270				1.45	0.81, 2.59	.210			
Age	1.01	0.96, 1.05	.800				1.01	0.98, 1.04	.590			
Immune status												
Immunocompetent	—	—					—	—				
Immunosuppressed	0.94	0.42, 2.09	.870				0.98	0.55, 1.73	.940			
S-ITM diameter												
<20mm	—	—		—	—		—	—		—	—	
≥20mm	2.73	1.17, 6.37	.020	2.40	0.97, 5.93	0.058	2.74	1.51, 4.97	<.001	2.89	1.44, 5.83	.003
Number of S-ITM												
1	—	—		—	—		—	—		—	—	
2-5	2.01	0.68, 5.97	.210	1.80	0.62, 5.28	0.280	1.38	0.69, 2.77	.370	1.20	0.58, 2.49	.630
>5	4.55	1.46, 14.2	.009	3.48	1.18, 10.2	0.023	2.27	1.01, 5.08	.046	2.32	1.13, 4.77	.021
Distance between PT to S-ITM												
<2cm	—	—		—	—		—	—		—	—	
≥2cm	1.93	0.86, 4.34	.110	1.10	0.42, 2.92	0.840	1.80	0.99, 3.26	.053	1.31	0.72, 2.38	.370
Time from PT to S-ITM appearance												
<6 mo	—	—					—	—				
≥6 mo	1.60	0.70, 3.66	.260				0.92	0.51, 1.64	.770			
PT differentiation												
Good-moderate	—	—		—	—		—	—		—	—	
Poor-undifferentiated	2.86	1.25, 6.52	.013	2.09	0.86, 5.06	0.100	1.12	0.62, 2.01	.710	0.73	0.40, 1.35	.320
PT perineural invasion												
Absent	—	—		—	—		—	—		—	—	
Present	2.94	1.28, 6.74	.011	1.87	0.69, 5.10	0.220	1.75	0.98, 3.12	.057	1.15	0.59, 2.26	.680
Primary vs recurrent tumor												
Primary tumor	—	—					—	—				
Recurrent tumor	1.66	0.69, 3.97	.250				1.21	0.62, 2.37	.570			
PT diameter												
<20mm	—	—					—	—				
≥20mm	1.65	0.60, 4.55	.330				1.49	0.71, 3.10	.290			
PT invasion beyond SC or DOI >6 mm												
Absent	—	—		—	—		—	—		—	—	
Present	2.66	0.91, 7.80	.075	1.81	0.51, 6.49	0.360	2.61	1.30, 5.24	.007	2.86	1.25, 6.55	.013
PT lymphatic or vascular invasion												
Absent	—	—					—	—				
Present	2.03	0.66, 6.24	.210				1.01	0.42, 2.46	.980			

DOI, Depth of invasion; PT, primary tumor; SC, subcutaneous; S-ITM, satellitosis or in-transit metastasis; SHR, subhazard ratio.

died of cSCC. Eleven (44%) patients presented with further relapses during follow-up: 4 patients presented a nodal metastasis, 3 a new S-ITM, 2 a visceral metastasis, 1 a local recurrence, and 1 a local recurrence plus a nodal metastasis.

DISCUSSION

This study analyzes prognostic factors in patients with cSCC with S-ITM in detail and has identified that the size (≥20 mm) and the number of lesions (>5) of S-ITM are 2 independent new prognostic factors for

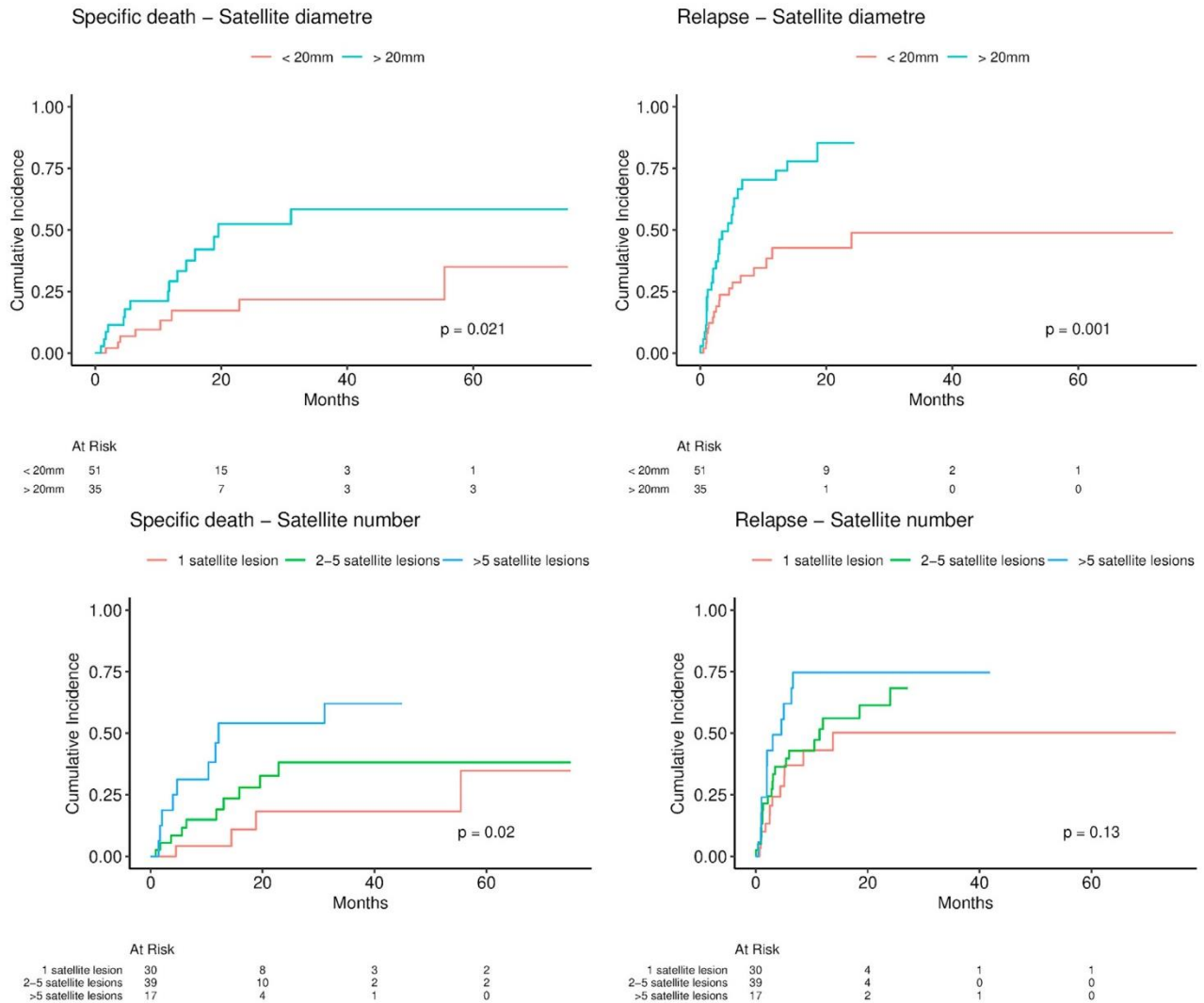


Fig 1. Cumulative incidence functions of relapse and specific death stratified according to satellitosis or in-transit metastasis diameter and number of satellitosis or in-transit metastasis. Gray's test assesses differences in cumulative incidence function between groups.

relapse and the number of lesions for specific death. Furthermore, to our knowledge, this is the study that includes the largest number of patients with cSCC and S-ITM to date. Previous studies have focused on descriptive analysis^{11,12} or on demonstrating that S-ITMs are associated with poor outcomes.⁵⁻⁷ Our results are in accordance with previous results in terms of recurrence and disease-specific death rates, demonstrating that S-ITM is a high-risk condition itself and suggesting that it should be included in future staging systems. Other S-ITM characteristics (time between primary tumor and S-ITM appearance and distance from the primary tumor) and primary tumor or patient risk factors (except for a deep tumor invasion in terms of relapse) did not influence the prognosis after the development of S-ITM. A previous study also failed to demonstrate that the time between

primary and S-ITM was associated with worse survival.¹¹ Regarding melanoma, it has been shown that distance from the primary tumor does not affect prognosis; consequently, all S-ITM in melanoma are staged the same with regard to this parameter.¹³ A high number of S-ITM lesions may be critical probably because this implies a more extended disease, whereas a large size probably indicates a fast-growing/aggressive tumor or a more advanced disease (because the tumor has been growing for a long time to reach that size). Although the S-ITM size did not reach a statistically significant P value ($P = .058$), 6 patients died just because of large S-ITM causing compression to vital structures, such as the cervical vertebrae. In the authors' opinion, a statistically significant P value would probably be reached with a larger population.

Our study suggests that in cases where S-ITM was incorporated into clinical nodal staging systems, both the size and the number of S-ITM lesions could provide guidance to stratifying risk groups. An S-ITM lower-risk group could be defined by the presence of no >5 lesions and none ≥ 20 mm, whereas a higher-risk group could be defined by the presence of both or one of the former conditions. This new prognostic information should be considered in future staging systems and guidelines.

According to the literature^{7,11,12} and the current study, S-ITMs are usually excised by surgery with or without adjuvant radiotherapy. Studies showing that this is the best treatment strategy are missing. The aim of the current study was not to assess the treatment outcome. However, it is worth mentioning that the best outcome was obtained when patients were treated with surgery + radiotherapy, which is relevant considering that this group probably had more aggressive tumors than the cases treated with surgery alone. Radiotherapy as monotherapy is probably not the best approach in terms of outcome; however, it may be a good option in selected cases. A response to cemiplimab was observed in approximately half of the cases. There is a need to include patients with S-ITM in ongoing clinical trials of adjuvant and neoadjuvant immunotherapy because this population may still be curable but with a high risk of relapse and death, equivalent to stage III.⁷ The current study may help to identify patients most likely to benefit from intensified radiation or the addition of systemic therapy. Furthermore, based on the author's experience and the literature on melanoma,¹⁴ in a patient presenting with S-ITM, a surgical approach would be advisable if possible. The need for adjuvant therapy with radiotherapy or cemiplimab should be individualized. Given our results, one possibility would be to add radiotherapy in cases of large lesions (≥ 20 mm) and cemiplimab to patients presenting with >5 lesions. If resection is not possible, treatment should be individualized, and cemiplimab and/or radiotherapy, if feasible, could be considered in these cases. According to our results in terms of relapse, a clinical examination and an ultrasound assessment (or another imaging modality) would be advisable every 3 to 6 months during the first 2 years, and then every 6 to 12 months, individualizing the frequency of follow-up according to the patient's risk.

Limitations

This study was limited because of its retrospective nature. The possibility of a selection bias, given that S-ITMs are not included in the guidelines and some patients presenting with S-ITM may not be identified,

cannot be excluded. Prospective studies to overcome this bias may be difficult to carry out because of this uncommon risk factor. The heterogeneity of treatment offered was not considered in the survival analysis and it may influence the outcome. However, if included, it would be conditioned by other risk factors and in this treatment-agnostic way, we were able to demonstrate significant results in real-life experience. Patients with concomitant nodal disease at the moment of S-ITM diagnosis were not included, which may also be a relevant prognostic factor. However, given that the number of these patients was small (8.1%, 9 out of 111 cases), it would not have had enough significance to draw relevant conclusions and it would have increased heterogeneity in clinical presentation and treatment. Finally, the median follow-up time is short, and some patients may present with disease events at a later date.

CONCLUSIONS

This study demonstrates that the size (≥ 20 mm) and the number of lesions (>5) of S-ITM are the 2 main prognostic factors associated with poor outcomes in patients with cSCC presenting with S-ITM. The distance between S-ITM and primary tumor and the time from the primary tumor to S-ITM appearance, as well as other primary tumors (except for a deep tumor invasion) and patient risk factors do not increase the risk of relapse or specific death. In cases where S-ITM is incorporated into future cancer staging systems, these results may allow a more accurate prediction of prognosis and could provide guidance on stratifying risk groups and consequently could assist clinicians with treatment and management decisions.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

1. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):237-247. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.059>
2. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1069-1080. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x>
3. American Joint Committee on Cancer. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC cancer staging manual. 8th ed. Springer; 2017.
4. Wilmott JS, Haydu LE, Bagot M, et al. Angiotropism is an independent predictor of microscopic satellites in primary cutaneous melanoma. *Histopathology*. 2013;45:S115. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04279.x>
5. Xu MJ, Lazar AA, Garsa AA, et al. Major prognostic factors for recurrence and survival independent of the American Joint Committee on Cancer eighth edition staging system in patients with cutaneous squamous cell carcinoma treated

- with multimodality therapy. *Head Neck*. 2018;40(7):1406-1414. <https://doi.org/10.1002/hed.25114>
6. Smile TD, Xiong DX, Varra V, et al. Disease progression in cutaneous squamous cell carcinoma patients with satellitosis and in-transit metastasis. *Anticancer Res*. 2021;41(1):289-295. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14775>
 7. Smile TD, Ruiz ES, Kus KJB, et al. Implications of satellitosis or in-transit metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma: a prognostic omission in cancer staging systems. *JAMA Dermatol*. 2022;158(4):390-394. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0001>
 8. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol*. 2013;149(4):402-410. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.2456>
 9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology (2022). *Squamous Cell Skin Cancer* (Version 2.2022).
 10. Moeckelmann N, Ebrahimi A, Dirven R, et al. Analysis and comparison of the 8th Edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) Nodal Staging System in cutaneous and oral squamous cell cancer of the head and neck. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1730-1736. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6340-x>
 11. Ma JHY, Wu A, Veness M, et al. In-transit metastasis from squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2016;42(11):1285-1292. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000864>
 12. Carucci JA, Martinez JC, Zeitouni NC, et al. In-transit metastasis from primary cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and nonimmunosuppressed patients: clinical characteristics, management, and outcome in a series of 21 patients. *Dermatol Surg*. 2004;30:651-655. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2004.30151.x>
 13. Singletary SE, Shallenberger R, Guinee VF, McBride CM. Melanoma with metastasis to regional axillary or inguinal lymph nodes: prognostic factors and results of surgical treatment in 714 patients. *South Med J*. 1988;81(1):5-9. <https://doi.org/10.1097/00007611-198801000-00002>
 14. Perone JA, Farrow N, Tyler DS, Beasley GM. Contemporary approaches to in-transit melanoma. *J Oncol Pract*. 2018;14(5):292-300. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00063>

5. Discussió

La present tesis, fruit de la reflexió, la pràctica clínica habitual i la recerca bibliogràfica, ha identificat i analitzat una sèrie d'escenaris clínics que representen un repte d'abordatge i terapèutic. Tots ells tenen en comú que són de difícil tractament amb la cirurgia i/o la radioteràpia. S'han realitzat estudis sobre dos escenaris concrets que es discutiran als apartats 5.1 i 5.2.

Com s'ha comentat a la introducció, moltes d'aquestes situacions no estan contemplades als principals sistemes d'estadificació. En molts dels casos probablement això és degut a la seva infreqüència o a particularitats concretes difícils d'objectivar. Els principals factors pronòstics del carcinoma escatós cutani són ben coneguts des de fa temps, però tot i així, els sistemes d'estadificació no acaben de ser prou precisos. Una opinió de la comunitat científica és que probablement hem arribat al límit de precisió pronòstica amb les variables actuals. I el fet d'afegir múltiples variables o característiques poc freqüents no milloraria els problemes de precisió d'aquests sistemes. Probablement, el futur tendirà cap a la incorporació de nous factors pronòstics, més enllà dels clínics i patològics d'ús actual, com ara el test de perfil d'expressió gènica, comentat a la introducció¹⁸. Malauradament, molts d'aquests escenaris tampoc es contemplen a les guies clíniques d'ús habitual (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines⁴¹ y European Association of Dermato Oncology (EADO) Guidelines⁸), on probablement, tot i ser infreqüents, sí que es podrien mencionar o incloure, per tal de guiar la seva identificació, maneig i tractament.

Un altre aspecte a discutir és com abordar aquests diferents escenaris. S'ha anat comentant de cadascun d'ells, però hi ha una sèrie de conceptes comuns i repetits:

En primer lloc, abans de començar amb la presa de decisions, es necessita tenir tota la informació possible. Es podria dir que en general en cirurgia dermatològica se sol·liciten poques proves d'imatge. En canvi, molts d'aquests casos precisen de proves d'imatge prequirúrgiques, d'elles es pot extreure molta informació, com per exemple: la profunditat de invasió, la invasió d'estructures nobles, la invasió perineural, la seva relació amb estructures anatòmiques d'interès etc... Aquesta informació pot ajudar a decidir si el millor tractament a oferir a aquest pacient és

quirúrgic o no, a planificar la cirurgia o bé a fer un seguiment de resposta a tractament. En termes generals, es podria dir que la tomografia computeritzada és la prova d'elecció per avaluar l'afectació òssia (en algunes localitzacions com el dit una radiografia pot ser suficient en moltes ocasions). Per contra, si el que es pretén és avaluar l'afectació de teixits tous, com ara la invasió orbitària o la invasió perineural, la ressonància magnètica sol ser la prova d'elecció. Mentre que per últim l'ecografia presenta l'avantatge de ser econòmica, no irradia i pot realitzar-se en moltes ocasions a la mateixa consulta permetent orientar el cas de forma ràpida.

En cas de considerar-se al pacient quirúrgic, tal i com s'ha anat repetint en aquesta tesis, cal destacar la importància de la cirurgia microgràfica de Mohs. Les principals avantatges d'aquesta tècnica, tal i com s'ha dit són, l'estalvi de teixit sà i la major eficàcia de tractament en quant a resecció total i menor recidiva. Aquesta tècnica és per tant gairebé sempre superior a una exèresi convencional, però no pot realitzar-se en tots els casos degut a la seva baixa eficiència, donat que requereix un temps i uns costos molt superiors a la cirurgia convencional. No obstant, en situacions com les descrites en aquesta tesi és imprescindible si es vol portar a terme una cirurgia amb el màxim de garanties i preservar certes estructures funcionalment importants.

Un altre aspecte important és la individualització del tractament. S'ha comentat que aquests tumors apareixen freqüentment en població d'edat avançada i fràgil. El tractament sempre s'ha d'ajustar al màxim a les característiques del pacient. Davant d'un mateix tumor, en un pacient jove i sà sempre s'intentarà oferir el tractament que comporti una major probabilitat de curació. Mentre que en l'altre extrem de pacients sovint s'optaran per tractaments que allarguen la malaltia o l'alenteixen, evitant accions excessivament molestes o poc suportables pel pacient en qüestió.

Per últim, tenint en compte els continus avenços en teràpies del càncer i els processos de superespecialització, els escenaris mencionats són mereixedors de ser abordats en el context de comitès multidisciplinars. En el comitè de càncer cutani no melanoma el dermatòleg ha d'assolir un paper central de coordinació ja que és qui coneix amb major detall el tumor i les opcions de tractament, però

s'ha de nodrir dels coneixements diagnòstics d'altres especialistes com els anatomopatòlegs o els radiòlegs i ha de conèixer el parer d'especialistes que poden oferir d'altres tractaments quirúrgics (com cirurgians maxil·lofacials, plàstics, cirurgians generals, oftalmòlegs, ginecòlegs, uròlegs, otorrinolaringòlegs...) i no quirúrgics (com oncòlegs mèdics i radioteràpics) per a poder oferir el millor tractament disponible per a cada pacient particular.

Un aspecte important a discutir són els tractaments alternatius disponibles en aquells tumors que no responen bé o en els que el tractament quirúrgic i/o radioteràpic no es considera una opció adequada. En aquest sentit, en els darrers anys les teràpies dirigides i la immunoteràpia han revolucionat el tractament del càncer de forma global. Aquest tractament en el carcinoma escatós cutani és altament efectiu donada la seva alta càrrega mutacional. La immunoteràpia però, només està indicada en casos metastàtics i localment avançats actualment (i no tots els escenaris descrits poden encabir-se dins d'aquestes categories). Per si això fos poc té 3 limitacions importants: En primer lloc no funciona en tots els casos, la seva taxa de resposta en assaig clínic és al voltant del 50%⁸, tot i que es creu que en pràctica clínica real aquesta podria ser superior. En segon lloc, no està exempta d'efectes adversos, alguns d'ells greus, i més enllà de les conseqüències que això pot tenir, pot ser que no ens sembli indicada en molts dels pacients també per fragilitat i altres motius. Per últim, s'ha parlat molt en aquesta tesis dels pacients amb immunosupressió per trasplantament d'òrgan sòlid. En aquests pacients la immunoteràpia no sol ser una bona opció terapèutica donat que té una alta probabilitat de causar un rebuig de l'òrgan i causar la mort del pacient, o, en el cas del ronyó, tornar a hemodiàlisi.

Actualment, però, estem vivint una revolució terapèutica. Principalment en dos aspectes: s'estan desenvolupant nous tractaments i les indicacions d'aquests i de la immunoteràpia és probable que canviïn l'abordatge terapèutic d'aquests pacients i per tant de les situacions o escenaris descrits a la tesi.

Actualment no hi ha dades que recolzin l'ús de la immunoteràpia en adjuvència o bé de tractaments intralesionals, però hi ha diversos assaigs clínics estudiant-ne la seva utilitat⁴⁵. Actualment l'única indicació d'adjuvència segueix essent la

radioteràpia: en cas de metàstasis ganglionars amb extensió extracapsular i com a mínim discutir el seu ús en casos de invasió perineural⁴⁵.

La teràpia neoadjuvant pretén reduir la mida d'un tumor abans de la cirurgia, de manera que hi hagi un defecte quirúrgic més petit i una reconstrucció més fàcil. Tot i que actualment no s'ha definit clarament la seva indicació, diversos estudis n'han avaluat o n'estan avaluant el seu ús i és previsible que en un futur aquestes es defineixin. Un estudi pilot de fase 2 de cemiplimab neoadjuvant en 20 pacients va determinar un 70% de respostes patològiques completes o importants⁴⁶. Un estudi de fase 2, multicèntric i no aleatori, en 79 pacients amb tumors en estadi II, III o IV va avaluar cemiplimab neoadjuvant 350 mg cada 3 setmanes fins a quatre dosis, abans de sotmetre's a una cirurgia amb intenció curativa. Es va observar una resposta patològica completa en 40 pacients (51%) i una resposta patològica major en 10 pacients (13%). La continuació d'aquest estudi inclou l'opció de rebre teràpia adjuvant amb cemiplimab, radioteràpia o només observació, però els resultats encara no s'han publicat⁴⁷. L'última versió (1.2023) de les guies de les National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁴¹ Guidelines recomanen que es pugui considerar cemiplimab neoadjuvant en pacients amb metàstasi ganglionars al límit de resecables o per als quals la cirurgia pot comportar una alta morbiditat.

Un altre camp on s'està avançant significativament, és amb l'ús de teràpies intralesionals. Al maig de 2022 es va presentar un estudi pilot de fase 1 sobre l'ús intralesional de cemiplimab (Migden MR et al., 54th Annual Meeting of the American College of Mohs Surgery, Filadèlfia, maig de 2022; NCT03889912). Es van incloure un total de 17 pacients, dels quals 13 (76,5%) van presentar una resposta completa.

Seguint en el camp de les teràpies intralesionals, cal esmentar les vacunes oncolítiques, les quals s'administren també de forma intratumoral. Pretenen convertir els tumors immunològicament "freds" amb un nombre baix de limfòcits infiltrats de tumors en tumors "calents", que són més sensibles a una resposta immune antitumoral sistèmica. Un assaig aleatoritzat de fase 3 està avaluant la utilitat d'un virus de l'herpes simple tipus I oncolític modificat genèticament

(CERPASS, RPL-002-18, NCT04050436) en pacients amb carcinoma escatós cutani avançat.

5.1 Carcinoma escatós cutani unguial i el virus del papil·loma humà

El primer estudi que forma part de la present tesi, ha determinat una prevalença global de detecció de virus del papil·loma humà tipus α d'alt risc en carcinomes escatosos cutanis del dit (33%) que va en consonància amb altres metanàlisis i sèries més grans de pacients, mostrant també un predomini del subtipus 16 del virus^{14,33,48}. Aquesta prevalença de detecció del virus, és molt més alta que la determinada en pell no tumoral, on se situa en valors que no superen el 10%¹⁴. Se sap també que els pacients amb immunosupressió, com ara els trasplantats, tenen major presència del virus (tant α com β), a més d'una major incidència tumoral⁴⁸. En aquests pacients, la immunosupressió condiciona una incapacitat immunològica per defensar-se contra el tumor, però també contra aquest virus, pel que podria també explicar aquesta major incidència.

La present tesi ha trobat que els carcinomes del dit associats al virus del papil·loma humà els pateixen pacients més joves que aquells que no hi estan associats. Aquest fet es podria explicar a causa d'una major activitat sexual entre els més joves, donant pes a la teoria de la transmissió genito-digital, com a mecanisme de contagi i patogènia tumoral. Es considera oportú, per tant, i d'altres autors també ho recomanen³³, que davant d'un carcinoma escatós del dit associat a virus del papil·loma humà, es realitzi cribratge d'altres malalties de transmissió sexual.

Una troballa notable de l'estudi d'aquesta tesi és que els tumors associats al virus han estat més freqüentment in situ que infiltrants, més petits en diàmetre màxim i amb una profunditat d'invasió també menor. Per tant, semblaria que els tumor associats a aquest virus semblen menys agressius que els que no ho són.

A nivell histopatològic, s'ha trobat que l'absència tant d'elastosi com d'inflamació i l'existència d'una morfologia basaloide (un patró histopatològic ben conegut per a les malalties malignes associades al virus) s'associen a la presència del virus, i que per tant, es podrien utilitzar com a marcadors histològics de infecció. És

ben sabut que el dany solar persistent causa una inflamació crònica que resulta en elastosi, per tant, és lògic pensar que quan la causa no sigui el virus, sinó la radiació ultraviolada acumulada, hi hagi elastosi. Per tant, l'absència d'elastosi podria utilitzar-se com un indicador de presència del virus. Tot i que la sobreexpressió de p16 s'utilitza com a marcador del virus en el càncer de cèrvix, no s'ha pogut demostrar en la present tesi el seu paper en el carcinoma escatós cutani del dit i l'ungla. Estudis previs que van intentar avaluar la presència de marcadors del virus en tumor cutanis com ara la coilocitosi, p16 o pRb4 (tot i que eren centrats només en la malaltia de Bowen extragenital) tampoc van aconseguir-ho^{14,48}, a excepció d'un estudi que va suggerir que la p53 negativa es correlacionava amb la detecció del virus⁴⁹.

L'article de la present tesi, evidencia que el carcinoma escatós en aquesta localització segueix essent un escenari clínic que suposa un repte diagnòstic i terapèutic. Donat que gairebé la meitat dels casos van ser mal diagnosticats o tractats de manera poc adequada d'entrada. Tot i que alguns casos aïllats de la literatura mèdica evidencien un tractament exitós amb teràpia fotodinàmica⁵⁰, radioteràpia⁵¹ o criocirurgia⁵², no van aconseguir una curació definitiva en cap dels nostres pacients. Malauradament, el nostre estudi inclou massa pocs pacients tractats amb cirurgia microgràfica de Mohs per treure'n conclusions definitives. Tanmateix, aquesta sembla obtenir millors resultats que la cirurgia convencional en termes de recurrència, preservació de teixits i conservació de la funcionalitat. Estudis previs van determinar una taxa de recurrència per al carcinoma escatós associat al virus del papil·loma humà de l'ungla després de cirurgia microgràfica de Mohs del 20%³¹, 23%³³ i 26%³⁴. Tot i que aquests estudis no tenien un grup control de tumors no associats al VPH, la taxa de recurrència és altíssima, tenint en compte que la taxa general de recurrència després d'aquesta cirurgia en altres contextos és inferior al 3%⁵³. Altres estudis han determinat una taxa de recurrència general (sense avaluar l'estat del virus) del 0%²⁹, 8%³⁰ i 22%³² per la localització específica unguial tractada amb cirurgia microgràfica de Mohs. L'estudi d'aquesta tesi, afegeix una comparació directa de la recurrència segons la detecció del virus en aquesta ubicació concreta, i suggereix, mitjançant una tendència, que la infecció pel virus és un factor de risc de recurrència, tot i que això no va assolir significació estadística. Aquest

augment de la recurrència podria ser degut a la persistència de cèl·lules infectades pel virus al teixit lliure de tumor i a les dificultats per operar en aquesta àrea anatòmica particular, on aconseguir marges lliures de tumor pot ser un repte.

Una troballa destacable, que forma part de l'objectiu secundari de l'estudi, és que també es va detectar en una proporció significativa (26,9%) la presència del virus en carcinomes del dit no unguials. Tan sols un estudi anteriorment, segons el nostre coneixement ho havia avaluat, incloïa 8 pacients i en cap d'ells ho va detectar, pel que va concloure que a la resta del dit, fora de l'ungla, el virus no hi tenia cap relació⁵⁴.

Pel que fa a la localització del tumor, també es va trobar que els tumors de les ungles eren més petits, menys invasius i es van produir en pacients més joves que els tumors dels dits no unguials. Aquestes diferències es podrien explicar per l'anatomia particular de l'ungla i la proporció més alta del virus en el grup de les ungles. Però en resum, evidencia dos grups de pacients i tumors: Un grup de pacients més joves, amb major presència del virus, amb tumors més localitzats a l'ungla, menys agressius, però més recurrents. I un altre grup de pacient més grans, amb major dany actínic, amb tumors localitzats a la part proximal del dit, més agressius i menys recurrents.

Limitacions

Tot i que és una de les sèries més grans publicades de tumors unguials i inclou un grup control no associat al virus, l'estudi es troba limitat per un número baix de pacients, es tracta d'una patologia molt rara i es van intentar incloure el màxim de pacients possibles, però probablement amb una "n" més elevada s'hagués pogut clarificar algun altre resultat com és el de la recurrència tumoral segons la presència o no del virus.

Una altra limitació és que tot i que l'estudi va incloure una PCR d'ampli espectre per a la detecció del virus, la PCR no detectava variants del virus com la β , que haguessin pogut tenir cert interès en els resultats finals.

Per últim, tot i que es va realitzar una macrodissecció del teixit tumoral per seleccionar les àrees intratumorals no queratinitzades, el risc de contaminació

superficial es podria haver minimitzat encara més mitjançant la microdissecció làser.

5.2 Factors pronòstics de les satel·litosi per carcinoma escatós cutani

El segon estudi d'aquesta tesi ha analitzat amb detall els factors pronòstics en pacients amb carcinoma escatós cutani i satel·litosi i ha identificat que la mida (≥ 20 mm) i el nombre de lesions (>5) de les pròpies satel·litosi són dos nous factors pronòstics independents de recaiguda i el nombre de lesions també per mort específica.

Aquest és l'estudi que inclou el major nombre de pacients amb aquesta patologia, que se sàpiga que s'ha publicat. Estudis anteriors s'han centrat en l'anàlisi descriptiu^{55,56} o en demostrar que les satel·litosi estan associades a un mal pronòstic³⁷⁻³⁹. Els nostres resultats estan d'acord amb resultats anteriors en termes de recurrència i taxes de mortalitat específiques de la malaltia, demostrant que les satel·litosi representen una condició d'alt risc en si mateixes i suggerint que s'hauria d'incloure en futurs sistemes d'estadificació.

Altres característiques pròpies de les satel·litosi (com el temps entre l'aparició del tumor primari i la satel·litosi i la distància d'aquesta del tumor primari) del tumor primari o factors de risc propis del pacient (excepte una invasió tumoral profunda en termes de recaiguda) no van influir en el pronòstic un cop la satel·litosi ja era present i després de fer l'anàlisi multivariant. Pocs estudis, o pràcticament cap havien avaluat aquestes paràmetres de forma prèvia, excepte un estudi que va avaluar un dels paràmetres trobant que el temps d'aparició entre la satel·litosi i el tumor primari tampoc s'associava a un pitjor pronòstic⁵⁶. Tot i no ser en carcinoma escatós, sí que en melanoma s'han avaluat si la distància entre el tumor primari i la satel·litosi (és a dir si parlem estrictament de satel·litosi o metàstasi en trànsit) afecta al pronòstic, i s'ha vist que no, pel que en aquest tumor no hi ha canvis en l'estadificació segons si parlem de satel·litosi o metàstasi en trànsit.⁵⁷

El fet que un nombre elevat de lesions i la seva mida siguin factors pronòstics no és sorprenent, doncs és probablement perquè això implica una malaltia més

estesa. Tot i que la mida de les satel·litosi no va assolir un valor p estadísticament significatiu ($p = 0,058$) en quant a mortalitat específica, 6 pacients van morir només a causa del creixement en mida de la satel·litosi que va provocar compressió a estructures vitals com per exemple les vèrtebres cervicals. És per tant, altament probable, que es podria aconseguir un valor p estadísticament significatiu amb una població d'estudi més gran.

El nostre estudi suggereix que en el suposat cas que les satel·litosi s'incorporin en els propers sistemes d'estadificació (i es considerin equivalents a metàstasis ganglionars), els dos nous factors pronòstics esmentats podrien utilitzar-se per a estratificar els grups de risc. Un grup de baix risc es podria definir per la presència de no més de 5 lesions cap d'elles més gran de 20 mm, mentre que un grup de risc més alt es podria definir per la presència de totes dues o una de les condicions anteriors. Una predicció més precisa del pronòstic podria ajudar als metges a prendre decisions de tractament i maneig.

Segons la literatura^{39,55,56} i el present estudi, el tractament de les satel·litosi sol ser l'extirpació quirúrgica amb o sense radioteràpia adjuvant. Falten estudis que demostrin que aquesta és la millor estratègia de tractament. L'objectiu de l'estudi actual no era avaluar el resultat del tractament, i tampoc el disseny anava enfocat cap aquí. No obstant això, val a dir que el millor resultat segons la modalitat de tractament es va obtenir quan els pacients van rebre cirurgia i radioteràpia. Això és rellevant tenint en compte que aquest grup probablement presentava tumors més agressius que els casos tractats només amb cirurgia. La radioteràpia en monoteràpia probablement no és el millor abordatge veient els seus resultats, però pot ser una bona opció en casos seleccionats.

Es va observar una bona resposta al cemiplimab en aproximadament la meitat dels casos tractats. Hi ha la necessitat d'incloure pacients amb satel·litosi als sistemes d'estadificació, per tal que aquests pacients puguin també ser inclosos en assaigs clínics per tal que s'avaluï l'eficàcia d'immunoteràpia adjuvant i neoadjuvant, ja que ens trobem davant de pacients amb malaltia estesa, potencialment curables però amb un alt risc de recaiguda i mort, equivalent a l'estadi III.

L'estudi actual pot ajudar a identificar els pacients amb més probabilitats de beneficiar-se de tractaments adjuvants. A partir de l'experiència dels autors de tractar aquests pacients i de l'evidència que existeix en melanoma (que és major). Davant un pacient que presenta satel·litosi per carcinoma escatós cutani, si aquestes estan localitzades i són extirpables, probablement el millor seria fer un enfocament quirúrgic si és que és possible i individualitzar la necessitat de teràpia adjuvant amb radioteràpia o immunoteràpia. Tenint en compte els nostres resultats, una possibilitat seria afegir radioteràpia en casos de lesions grans (≥ 20 mm) i cemiplimab als pacients que presenten més de 5 lesions. Si la resecció no és possible, el tractament s'ha d'individualitzar, en aquests casos es podria considerar immunoteràpia combinada o no amb altres tractaments.

Segons els nostres resultats en termes de recaiguda, seria aconsellable una exploració clínica i una valoració ecogràfica (o una altra modalitat d'imatge) cada 3-6 mesos durant els primers 2 anys, i després cada 6-12 mesos, individualitzant la freqüència de seguiment.

Limitacions

L'estudi es veu limitat pel seu caràcter retrospectiu, tot i que donada la raresa d'aquesta entitat és actualment molt difícil dur a terme estudis prospectius. No es pot excloure la possibilitat d'un biaix de selecció, atès que les satel·litosi no s'inclouen a les guies clíniques i alguns pacients que presentessin satel·litosi de baix risc podrien no haver estat identificats.

L'heterogeneïtat del tractament ofert no es va considerar en l'anàlisi de supervivència i pot influir en el resultat. Tanmateix, si s'incloués, estaria condicionada per altres factors de risc i d'aquesta manera agnòstica de tractar, s'han pogut demostrar resultats significatius en la pràctica clínica habitual.

No es van incloure pacients amb malaltia ganglionar concomitant en el moment del diagnòstic de la satel·litosi, que també pot ser un factor pronòstic rellevant. Es va considerar no incloure'ls ja que, atès que el nombre d'aquests pacients era petit (8,1%, 9 de 111 casos), no hauria tingut prou significació per treure conclusions rellevants i hauria augmentat l'heterogeneïtat en la presentació clínica i el tractament.

Finalment, el temps mitjà de seguiment és curt i alguns pacients podrien presentar esdeveniments de malaltia en una data posterior.

6. Conclusions

1) S'han identificat els diversos escenaris clínics que responen malament o en els quals els tractaments locals no són la millor opció terapèutica, que són: La invasió d'estructures profundes o cavitats, l'afectació òssia i més enllà de l'os, la invasió perineural, les ubicacions anatòmiques complexes, la hidrosadenitis supurativa concomitant o altres malalties inflamatòries cròniques, l'exèresi incompletes o recidives en penjalls, les satel·litis o metàstasis en trànsit, la presència de múltiples tumors simultanis, les metàstasi parotídies, les metàstasis ganglionars extenses i els pacients d'edat molt avançada o molt fràgils.

2) El carcinoma escatós cutani localitzat a l'ungla i al dit associat a virus del papil·loma humà tipus α d'alt risc apareix en pacients més joves, és més petit, menys infiltratiu i probablement més propens a recidivar que els tumors no associats a aquest virus.

3) La presència d'una morfologia basaloide i l'absència tant d'elastosi com d'inflamació es podrien utilitzar com a marcadors per a la detecció de virus del papil·loma humà tipus α d'alt risc en els carcinomes escatosos cutanis. La sobreexpressió de p16 no sembla un bon marcador.

4) L'elevada prevalença del virus del papil·loma humà tipus α d'alt risc en els carcinomes escatosos cutanis no unguials (de la resta del dit) suggereix el seu paper etiopatogènic també en aquesta localització.

5) Les satel·litis o metàstasis en trànsit per carcinoma escatós cutani apareixen en tumors d'alt risc i semblen ser un factor de mal pronòstic. Cal considerar incloure-les en els propers sistemes d'estadificació

6) La mida (≥ 20 mm) i el nombre de lesions (>5) de satel·litis són els dos principals factors associats a un mal pronòstic en pacients amb carcinoma escatós cutani i satel·litis concomitants. La distància entre les satel·litis i el tumor primari i el temps des del tumor primari fins a l'aparició de les satel·litis, així com altres factors de risc del tumor primari (excepte per a una invasió tumoral profunda) i del pacient no condicionen un pitjor pronòstic en aquest context.

7) Una forma coherent i generalitzada d'afrontar els diferents escenaris proposats seria l'ús de proves d'imatges preoperatòries, l'ús de la cirurgia

microgràfica de Mohs, la individualització del tractament de cada pacient, la discussió i l'abordatge del malalt de forma interdisciplinars en comitès.

8) És altament probable que les futures noves indicacions i nous tractaments, revolucionin l'abordatge terapèutic de molts d'aquests escenaris.

7. Bibliografía:

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1069-1080.
2. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):237-247.
3. Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):373-381.
4. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: Incidence. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(5, Part 1):774-778.
5. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I et al. Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(4):318-328.
6. Leiter U, Keim U, Eigentler T, Katalinic A, Holleczek B, Martus P et al. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *J Invest Dermatol*. 2017;137(9):1860-1867.
7. Cañueto J, Tejera-Vaquerizo A, Redondo P, Botella-Estrada R, Puig S, Sanmartin O. Revisión de los términos que definen un carcinoma epidermoide cutáneo asociado a mal pronóstico. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(4):281-290.
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 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*. 2020;128:60-82.
9. Fania L, Didona D, Di Pietro FR, Verkhovskaia S, Morese R, Paolino G et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2021;9(2):171.
10. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):502-518.
11. Cozma EC, Banciu LM, Soare C, Cretoiu SM. Update on the Molecular Pathology of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6646.
12. Haley CT, Mui UN, Vangipuram R, Rady PL, Tyring SK. Human oncoviruses: Mucocutaneous manifestations, pathogenesis, therapeutics, and prevention: Papillomaviruses and Merkel cell polyomavirus. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):1-21.

13. Wang J, Aldabagh B, Yu J, Arron ST. Role of human papillomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma: A Meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4):621-629.
14. Aoki R, Clanner-Engelshofen BM, Charnowski S, Ruzicka T, Reinholz M. Distribution of high-risk α -genus human papillomavirus genotypes impacts cutaneous neoplasms. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1304-1311.
15. Chahoud J, Semaan A, Chen Y, Cao M, Rieber AG, Rady P et al. Association Between β -Genus Human Papillomavirus and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Immunocompetent Individuals—A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2016;152(12):1354-1364.
16. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):419-428.
17. Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Oct;17(5):491-508.
18. Wysong A, Newman JG, Covington KR, Kurley SJ, Ibrahim SF, Farberg AS et al. Validation of a 40-gene expression profile test to predict metastatic risk in localized high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(2):361-369.
19. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK et al. AJCC cancer staging manual. 8th ed. Springer; 2017
20. Ruiz ES, Karia PS, Besaw R, Schmults CD. Performance of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th Edition vs the Brigham and Women's Hospital Tumor Classification System for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2019;155(7):819-825.
21. Venables ZC, Tokez S, Hollestein LM, Mooyaart AL, van den Bos RR, Rous B, Leigh IM et al. Validation of four cutaneous squamous cell carcinoma staging systems using nationwide data. *Br J Dermatol*. 2022;186(5):835-842.
22. Morgado-Carrasco D, Bosch-Amate X, Fustà-Novell X, Giavedoni P. RF-Cemiplimab: First Drug Approved for the Treatment of Metastatic or Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2020 Mar;111(2):161-163.
23. Brougham NDLS, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol*. 2012;106(7):811-815.
24. Nägeli M, Mangana J, Chaloupka K, Dummer R. Cutaneous SCC with orbital invasion: case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(S1):59-62.

25. Allanson BM, Low TH, Clark JR, Gupta R. Squamous Cell Carcinoma of the External Auditory Canal and Temporal Bone: An Update. *Head Neck Pathol.* 2018;12(3):407-418.
26. Russell E, Udkoff J, Knackstedt T. Squamous Cell Carcinoma With Bone Invasion: A Systematic Review and Pooled Survival Analysis. *Dermatol Surg.* 2022;48(10):1025.
27. Pérez García MP, Mateu Puchades A, Sanmartín Jiménez O. Perineural Invasion in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110(6):426-433.
28. Tomás-Velázquez A, Sanmartín-Jiménez O, Garcés JR, Rodríguez-Prieto MA, Ruiz-Salas V, De Eusebio-Murillo E et al. Risk Factors and Rate of Recurrence after Mohs Surgery in Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas: A Nationwide Prospective Cohort (REGESMOHS, Spanish Registry of Mohs Surgery). *Acta Derm Venereol.* 2021;101(11):544.
29. Dika E, Piraccini B m., Balestri R, Vaccari S, Misciali C, Patrizi A et al. Mohs surgery for squamous cell carcinoma of the nail: report of 15 cases. Our experience and a long-term follow-up. *Br J Dermatol.* 2012;167(6):1310-1314.
30. Goldminz D, Bennett RG. Mohs Micrographic Surgery of the Nail Unit. *The J Dermatol Surg Oncol.* 1992;18(8):721-726.
31. Riddel C, Rashid R, Thomas V. Ungual and periungual human papillomavirus–associated squamous cell carcinoma: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):1147-1153.
32. Young LC, Tuxen AJ, Goodman G. Mohs' micrographic surgery as treatment for squamous dysplasia of the nail unit. *Australas J Dermatol.* 2012;53(2):123-127.
33. Shimizu A, Kuriyama Y, Hasegawa M, Tamura A, Ishikawa O. Nail squamous cell carcinoma: A hidden high-risk human papillomavirus reservoir for sexually transmitted infections. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(6):1358-1370.
34. Alam M, Caldwell JB, Eliezri YD. Human papillomavirus-associated digital squamous cell carcinoma: Literature review and report of 21 new cases. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(3):385-393.
35. Machan M, Brodland D, Zitelli J. Penile Squamous Cell Carcinoma: Penis-Preserving Treatment With Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Surg.* 2016;42(8):936.
36. Sachdeva M, Mufti A, Zaaroura H, Abduelmula A, Lansang RP, Bagit A et al. Squamous cell carcinoma arising within hidradenitis suppurativa: a literature review. *Int J Dermatol.* 2021;60(11):e459-e465.
37. Xu MJ, Lazar AA, Garsa AA. Major prognostic factors for recurrence and survival independent of the American Joint Committee on Cancer eighth

- edition staging system in patients with cutaneous squamous cell carcinoma treated with multimodality therapy. *Head & Neck*. 2018;40(7):1406-1414.
38. Smile TD, Xiong DX, Varra V. Disease Progression in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Patients With Satellitosis and In-transit Metastasis. *Anticancer Res*. 2021;41(1):289-295.
39. Smile TD, Ruiz ES, Kus KJB, Murad F, Wei W, Xiong DD et al. Implications of Satellitosis or In-transit Metastasis in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Prognostic Omission in Cancer Staging Systems. *JAMA Dermatol*. 2022;158(4):390-394.
40. O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, Pathak I, Lauer CS, Jackson MA. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck*. 2002;24(5):417-422.
41. Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (2023). Squamous Cell Skin Cancer (Version 1.2023)
42. Wildiers H, Heeren P, Puts M. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2595-2603.
43. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):e437-444.
44. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer*. 2000;36(4):453-471.
45. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, van Akkooi A, Bataille V et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment–Update 2023. *Eur J of Cancer*. 2023;193.
46. Ferrarotto R, Amit M, Nagarajan P, Rubin ML, Yuan Y, Bell D et al. Pilot Phase II Trial of Neoadjuvant Immunotherapy in Locoregionally Advanced, Resectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clin Cancer Res*. 2021;27(16):4557-4565.
47. Gross Neil D., Miller David M., Khushalani Nikhil I., Divi V, Ruiz ES, Lipson EJ et al. Neoadjuvant Cemiplimab for Stage II to IV Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022;387(17):1557-1568.
48. Namgoong S, Kim J, Jeong KM, Jeon J, Song HJ, Baek YS. Association of human papillomavirus and extra-genital Bowen disease (squamous cell carcinoma in situ): A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(3):822-825.

49. Murao K, Yoshioka R, Kubo Y. Human papillomavirus infection in Bowen disease: Negative p53 expression, not p16INK4a overexpression, is correlated with human papillomavirus-associated Bowen disease. *J Dermatol*. 2014;41(10):878-884.
50. Usmani N, Stables GI, Telfer NR, Stringer MR. Subungual Bowen's disease treated by topical aminolevulinic acid—photodynamic therapy. *Journal of the Am Acad Dermatol*. 2005;53(5, Supplement):S273-S276.
51. Hunt WT, Cameron A, Craig P, de Berker DA. Multiple-digit periungual Bowen's disease: a novel treatment approach with radiotherapy. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(8):857-861.
52. Ruiz Santiago H, Morales-Burgos A. Cryosurgery as Adjuvant to Mohs Micrographic Surgery in the Management of Subungual Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Surg*. 2011;37(2):256-258.
53. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(6):976-990.
54. Kreuter A, Gambichler T, Pfister H, Wieland U. Diversity of human papillomavirus types in periungual squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2009;161(6):1262-1269.
55. Carucci JA, Martinez JC, Zeitouni NC, Christenson L, Coldiron B, Zweibel S et al. In-transit metastasis from primary cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and nonimmunosuppressed patients: clinical characteristics, management, and outcome in a series of 21 patients. *Dermatol Surg*. 2004;30(4 Pt 2):651-655.
56. Ma JHY, Wu A, Veness M, Estall V, Hong A, Borg M et al. In-Transit Metastasis From Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Surg*. 2016;42(11):1285-1292.
57. Singletary SE, Shallenberger R, Guinee VF, McBride CM. Melanoma with metastasis to regional axillary or inguinal lymph nodes: prognostic factors and results of surgical treatment in 714 patients. *South Med J*. 1988;81(1):5-9.