

**REGISTRO DE CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTANEO DE
ALTO RIESGO EN UNA POBLACION DE LA COMUNIDAD DE
MADRID.**

Roman Miñano Medrano
Servicio de Dermatología
Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
rminano@fhalcorcón.es



INFORMACIÓN GENERAL

REGISTRO DE CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTANEO DE ALTO RIESGO EN UNA POBLACION DE LA COMUNIDAD DE MADRID.

1.- Tipo de estudio: Estudio observacional de cohorte prospectivo. Registro.

2.- Investigador Principal: Román Miñano Medrano

3.- Tipos de centro donde se prevé realizar el estudio: Hospital Universitario Fundación Alcorcón; Hospital Universitario de Leganés, Hospital Universitario de Móstoles, Hospital Universitario Leganés, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Hospital Universitario Torrejón. Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla.

2.- Objetivo principal.

- Valorar si los niveles altos de la enzima Matrix metalopeptidasa 1 influyen en el pronóstico de los pacientes con carcinoma epidermoide de alto riesgo.

3.- Objetivo secundario.

- Valorar la influencia de factores propios del paciente, del tumor, del tratamiento empleado (cirugía, radioterapia, quimioterapia) en términos de recurrencia, efectos adversos, y supervivencia.

4.- Enfermedad o trastorno en estudio: Carcinoma epidermoide de alto riesgo según clasificación NCCN.

5.- Población en estudio y número total de sujetos: pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de alto riesgo, mayores de edad. En una cohorte de población de la comunidad de Madrid. Durante 5 años.
Se plantea inicio de la recogida de datos a partir del 1 de enero 2019

Personas de contacto:

para aspectos de gestión: Cristina Barroso Menéndez (CBarroso@fhalcorcón.es)
para aspectos científicos: Román Miñano Medrano (rminano@fhalcorcón.es)

Tipo de estudio: Estudio observacional prospectivo, tipo registro .

Clasificación propuesta: Observacional, no-EPA.

“Los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un

ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio.”

“Se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.”

“El factor de exposición fundamental investigado no son medicamentos.”

Coordinador científico: Román Miñano Medrano

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN:

A la luz de los datos demográficos actuales el cáncer keratinocítico esta siendo más prevalente. El carcinoma epidermoide cutáneo (CES) es uno de los tumores malignos cutáneos más frecuente y su prevalencia está aumentando, representando el 20-30% de todos los tumores malignos cutáneos.

El riesgo de metástasis es bajo en la mayoría de pacientes, sin embargo el CES agresivo está asociado a una alta morbi mortalidad.

Aunque la mayoría de los pacientes diagnosticados de CES pueden ser tratados con cirugía, radioterapia o la combinación de ambos, el pronóstico de los pacientes con enfermedad metastásica es habitualmente pobre.

En la ultima edición de las clasificaciones para estadiaje de estos pacientes (AJCC) así como guías de manejo clínico (NCCN) se identifica un grupo de pacientes de alto riesgo de recurrencia y metástasis.

El motivo de este estudio es registrar los datos demográficos de los paciente definidos como de alto riesgo según la última edición de la NCCN y valorar la influencia de factores propios del paciente, del tumor, del tratamiento empleado (cirugía, radioterapia, quimioterapia) en términos de recurrencia, efectos adversos, y supervivencia.

Dentro del grupo de pacientes de alto riesgo existe un subgrupo con un peor comportamiento biológico que algunos autores han denominado como de “muy alto riesgo de recurrencia y metástasis” (1). Se ha identificado niveles altos de Metaloproteinasa 1 (MMP1) en CES de alto riesgo. Uno de los objetivos del estudio es determinar si los niveles de MMP1 pueden identificar aquellos tumores de “muy alto riesgo de recurrencia y metástasis”(2).

DEFINICION DE CARCINOMA ESPINOCELULAR DE ALTO RIESGO.

No existe una definición específica de CES de alto riesgo. Se puede definir el CES de alto riesgo por una serie de factores dependientes del paciente de la localización y tamaño del tumor y su histología que determinan una posibilidad de recurrencia y metástasis mayor del 5%. Estas variables serían la localización en área H, el tamaño mayor de 2 cm , profundidad mayor de 2 mm , nivel de Clark III o IV, si es recurrente, la presencia de infiltración perineural, crecimiento rápido . Pacientes inmunodeprimidos, tratamiento radioterápico previo, o asienta sobre áreas de inflamación crónica. (3).

En principio los pacientes diana de este estudio sería estadios II y III de la AJCC con factores clínicos o histológicos de alto riesgo sin metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico.

RISK FACTORS FOR LOCAL RECURRENCE OR METASTASES

	Low Risk	High Risk
H&P Location/size ¹	Area L <20 mm Area M <10 mm ⁴	Area L ≥20 mm Area M ≥10 mm Area H ⁵
Borders Primary vs. recurrent Immunosuppression Site of prior RT or chronic inflammatory process Rapidly growing tumor Neurologic symptoms	Well-defined Primary (-) (-) (-) (-)	Poorly defined Recurrent (+) (+) (+) (+)
Pathology Degree of differentiation Acantholytic (adenoid), adenosquamous (showing mucin production), desmoplastic, or metaplastic (carcinosarcomatous) subtypes Depth ²⁻³ : Thickness or Clark level Perineural, lymphatic, or vascular involvement	Well or moderately differentiated (-) <2 mm or I, II, III (-)	Poorly differentiated (+) ≥2 mm or IV, V (+)

Area H = "mask areas" of face (central face, eyelids, eyebrows, periorbital, nose, lips [cutaneous and vermillion], chin, mandible, preauricular and postauricular skin/sulci, temple, ear), genitalia, hands, and feet.
Area M = cheeks, forehead, scalp, neck, and prethibia.
Area L = trunk and extremities (excluding prethibia, hands, feet, nail units, and ankles).

- ¹Must include peripheral rim of erythema.
- ²If clinical evaluation of incisional biopsy suggests that microstaging is inadequate, consider narrow margin excisional biopsy.
- ³A modified Breslow measurement should exclude parakeratosis or scale crust, and should be made from base of ulcer if present.
- ⁴Location independent of size may constitute high risk.
- ⁵Area H constitutes high risk based on location, independent of size. Narrow excision margins due to anatomic and functional constraints are associated with increased recurrence rates with standard histologic processing. Complete margin assessment such as with Mohs micrographic surgery is recommended for optimal tumor clearance and maximal tissue conservation. For tumors <6 mm in size, without other high-risk features, other treatment modalities may be considered if at least 4-mm clinically tumor-free margins can be obtained without significant anatomic or functional distortions.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Staging

American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging Classification for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (cSCC) (8th ed., 2016)

Primary Tumor (T)

TX	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor smaller than 2 cm in greatest dimension
T2	Tumor 2 cm or larger, but smaller than 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor 4 cm or larger in maximum dimension or minor bone erosion or perineural invasion or deep invasion*
T4	Tumor with gross cortical bone/marrow, skull base invasion and/or skull base foramen invasion
T4a	Tumor with gross cortical bone/marrow invasion
T4b	Tumor with skull base invasion and/or skull base foramen involvement

*Deep invasion is 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 for T3 classification is defined as tumor cells within 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.

Regional Lymph Node (N)

Clinical N (cN)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)
N2	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2a	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastasis in any node(s) and clinically overt ENE [ENE(+)]
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N3b	Metastasis in any node(s) and ENE (+)

Note: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L). Similarly, clinical and pathological extranodal extension (ENE) should be recorded as ENE(-) or ENE(+).

The 8th Edition Cancer Staging System will be implemented on January 1, 2018.
For the AJCC 7th Edition Staging Manual, visit www.springer.com.

Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2016) published by Springer Science+Business Media. (For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com.) Any citation or quotation of this material must be credited to the AJCC as its primary source. The inclusion of this information herein does not authorize any reuse or further distribution without the expressed, written permission of Springer SBM, on behalf of the AJCC.

[Continued](#)

**American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging Classification for Cutaneous Squamous Cell
Carcinoma of the Head and Neck (cSCC) (8th ed., 2016)**

**Regional Lymph Node (N) continued
Pathological N (pN)**

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension, ENE(-)
N2a	Metastasis in single ipsilateral node 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral nodes, any with ENE(+); or a single contralateral node of any size and ENE(+)
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N3b	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral nodes, any with ENE(+); or a single contralateral node of any size and ENE(+)

Note: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L). Similarly, clinical and pathological extranodal extension (ENE) should be recorded as ENE(-) or ENE(+).

The 8th Edition Cancer Staging System will be implemented on January 1, 2018.
For the AJCC 7th Edition Staging Manual, visit www.springer.com.

Distant Metastasis (M)

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

AJCC Prognostic Stage Groups

Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1	N1	M0	III
T2	N1	M0	III
T3	N1	M0	III
T1	N2	M0	IV
T2	N2	M0	IV
T3	N2	M0	IV
Any T	N3	M0	IV
T4	Any N	M0	IV
Any T	Any N	M1	IV

HISTOLOGIC GRADE (G)

GX	Grade cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated
G4	Undifferentiated

OBJETIVOS DEL REGISTRO

1. Describir en condiciones reales los factores que determinan la tasa de recurrencia, tiempo libre de recurrencia, acontecimientos adversos y aparición de metástasis en el carcinoma epidermoide de alto riesgo sin metástasis en el momento del diagnóstico en nuestro medio.
2. Describir variabilidad en nuestro medio con respecto a la actitud terapéutica en el carcinoma epidermoide de alto riesgo.
3. Describir la evolución temporal de las recurrencias y metástasis después del tratamiento.
4. Cuantificar el número de pacientes metastásicos con carcinoma epidermoide de alto riesgo en nuestro medio.
5. Valorar si niveles altos de MMP 1 pueden determinar la evolución del carcinoma epidermoide de alto riesgo.

MÉTODOS

DISEÑO

Registro de pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de alto riesgo no metastásico en el momento de diagnóstico empleando un diseño de cohortes prospectivo.

LOCALIZACIÓN

Todos los servicios de dermatología que dispongan de consulta monográfica de Cáncer cutáneo no melanoma de la Comunidad de Madrid.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Nuestra población diana son los pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide en una cohorte de pacientes de la comunidad de Madrid.

DURACIÓN DEL ESTUDIO

Se plantea inicialmente una duración del estudio de 3 años, prorrogable (el seguimiento o la inclusión y seguimiento) si no se cumplieren las previsiones de reclutamiento o resultados.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluirán todos los pacientes sucesivos de cada centro participante diagnosticados de carcinoma epidermoide de alto riesgo.

Deben ser mayores de edad.

Para los pacientes con dificultades cognitivas o para la decisión se les dará la información adecuada a su capacidad, y se solicitará el consentimiento al paciente y a un representante, en hoja de consentimiento especial para esta situación.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Personas declaradas judicialmente incapaces.

FUENTE DE INFORMACIÓN Y MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS

La información se obtendrá de la propia consulta y quedará reflejada en la historia clínica del paciente (documento fuente).

Para el manejo de la información utilizaremos un cuaderno de recogida de datos (CRD) electrónico on-line. Según las preferencias de cada investigador podrá introducirse la información directamente en el sistema on-line o emplear cuadernos en papel, para recoger los datos y luego transferirlos al sistema on-line. Estos cuadernos deben guardarse en la historia clínica o en el archivo del centro, convenientemente custodiados, y pueden considerarse documentos fuente. En caso de discrepancia con lo reflejado en la historia clínica se considerará como dato válido lo reflejado en la historia clínica.

El análisis estadístico consistirá en un análisis descriptivo tanto de los datos demográficos como de las características clínicas de los pacientes. Las variables cualitativas se expresaron en valores absolutos y porcentajes y las cuantitativas en medianas y desviaciones estándar. El análisis se llevará a cabo utilizando el software de análisis estadístico Stata.

VARIABLES A MEDIR

Las variables se agrupan según los CRDs, que se corresponden con visitas del paciente.

DESCRIPCIÓN DEL PACIENTE

1. identificación del paciente:
2. fecha de nacimiento:
3. sexo:
4. Origen del paciente:
 1. Del área sanitaria del centro
 2. De otra área
5. Inmunodepresión?:
 1. HIV (serología positiva)
 2. Trasplantado
 3. Tumor hematológico (con actividad en los últimos 5 años)
 4. Tratamiento con inmunosupresores (crónico, más de tres meses).
6. Inmunosupresión, campo de texto para observaciones
7. Diabetes mellitus
8. Radioterapia previa
9. Mediación del paciente

DESCRIPCIÓN DEL TUMOR

1. Diagnóstico clínico:
2. Diagnóstico histológico

2.1 Histológicamente agresivos

2.1.1 Perineural/perivascular .

2.1.2. Células fusiformes

2.1.3

Pagetoide

Infiltrante

Tipo queratoacantoma centrofacial Single cell

Clear cell

Linfoepitelial

Sarcomatoide

Breslow > 2 mm

Clark >IV

4.- Tamaño

4.1. Eje mayor (mm)

4.2. Eje menor (mm)

4. Nivel de invasión
5. Breslow (en espinocelular, mm)
6. Fecha de inicio: MM/AAAA
7. Tipo de tumor:

7.1. Primario

7.2. Recurrente (tumor previamente extirpado con clínica e informe AP que confirman la exéresis total)

7.3. Persistencia (tumor previamente extirpado, con informe AP que indica contacto del tumor con algún borde quirúrgico)

8. Localización (se indicará la más específica). Es posible que algunos tumores afecten varias localizaciones.

Párpado superior Párpado inferior Canto interno Canto externo cejas

nariz

labio (cutáneo y mucoso)

Mentón

Auricular y periauricular

Genitales (incluyendo perineal y perianal) Manos

Pies

Tobillo

Pezón/areola

Mejilla

Frente

Cuero cabelludo Cuello

Ángulo mandibular Pretibial

Tronco

Extremidades (excluyendo pretibial, manos, pies y tobillos)

10. Tratamientos quirúrgicos previos sobre el mismo tumor

11. ¿Número de tratamientos quirúrgicos previos?

12. Tratamientos no quirúrgicos previos

13. Plan inicial:

Cirugía.

Radioterapia.

Quimioterapia.

Ausencia de tratamiento

Se tomará una muestra del tumor para determinar los niveles de MMP1.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO: EFICACIA

1. Fecha de seguimiento

2. Tipo de seguimiento: presencial /telefónico

3. Situación del tumor en cada fecha:

3.1. Sin signos de recidiva

1. 3.2. Con signos de recidiva: reintervención
2. 3.3. Con signos de recidiva: radioterapia
3. 3.4. Con signos de recidiva: quimioterapia

3.5. Con signos de recidiva: otras opciones terapéuticas(especificar en observaciones)

3.6. Con signos de recidiva: cuidados paliativos .

4. En caso de signos de recidiva, ¿Cómo se ha diagnosticado?

5.1. Sólo clínica

5..2 Histología

5. Metástasis ganglionares.
6. Metástasis a distancia.
7. Pérdida de seguimiento.
8. Complicaciones

MANEJO DE LOS DATOS

Los datos se recogerán mediante un sistema online , que permite la monitorización continua. Todas las discrepancias se consultarán y resolverán. Cómo mecanismo de seguridad para la recogida de datos, los centros dispondrán de hojas de recogida de datos en papel, que podrían usar en la consulta, para luego trasladar al sistema online.

Los datos se recogerán anonimizados (empleando en la aplicación un código numérico secuencial que no permita la identificación directa del participante), quedando la lista que permite identificar a los pacientes en poder del médico que trata al paciente. Los sistemas de recogida cumplirán con la LOPD. Se han establecido un nivel de seguridad informática adecuado y se realizarán copias de seguridad diarias.

Acceso a documentos fuente: Se otorgará acceso directo al material del estudio a los representantes autorizados de los hospitales participantes en el estudio, al monitor del estudio, y a las autoridades sanitarias para permitir la vigilancia relacionada con la evaluación, auditorías e inspecciones.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Aspectos descriptivos: Los datos recogidos se compilarán en índices (media \pm desviación estándar, frecuencias, medianas), y en curvas de supervivencia, en las que la variable censora es la recurrencia de la lesión o el acontecimiento adverso, dependiendo del objetivo. Los resultados se comunicarán en frecuencias absolutas y relativas y en densidad de incidencia (años-persona).

Para hallar el riesgo relativo de recurrencia o de acontecimientos adversos específicos, se comparará su frecuencia de aparición entre las dos subcohortes a comparar. Los riesgos relativos se expresarán, con un intervalo de confianza del 95%.

Se calculará el poder estadístico del estudio cuando se den estimaciones de tasas de acontecimiento adverso específicos.

En caso de comparar resultados entre grupos, es muy probable que existan diferencias basales que puedan actuar como factores de confusión. En este caso utilizaríamos la estratificación y el análisis multivariante, o como alternativa, el empleo de propensity scores.

CONTROL DE CALIDAD

La entrada de datos se hará utilizando filtros de rango, y controles lógicos para disminuir los errores.

Monitorización in-situ: A los seis meses de la puesta en marcha se realizará monitorización in situ de una muestra aleatoria de los centros, para comprobar el cumplimiento del protocolo y la congruencia de una muestra de los datos con los documentos fuente.

Tanto antes del inicio del registro, como una vez al año, se hará una reunión de formación presencial para asegurar que los participantes conocen el protocolo y los métodos del estudio.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

El seguimiento se hará en los siguientes momentos:

1. Consulta inicial
2. Entrada de datos post-quirúrgica
3. Datos de consultas de seguimiento: siempre que los pacientes sean vistos en consulta. Si pasa un año sin que se tengan datos de seguimiento del paciente se hará una llamada al paciente y se recogerá la información en el sistema.

Las pérdidas de seguimiento son la principal fuente de sesgos de selección en un estudio de cohortes como este. Para disminuirlas se recogerán varios datos de contacto (teléfono y correo electrónico) de cada paciente, de su acompañante y del médico que lo remite. Estos datos permanecerán en la carpeta de centro y sólo serán accesibles al investigador del centro. En la hoja de información y de consentimiento informado se explica el método de contacto y se solicita consentimiento.

Se exigirá, como mínimo, una visita anual de seguimiento. La pauta más frecuente de seguimiento habitual en los centros es trimestral durante dos años y luego semestral.

Cada centro debe hacer anualmente un esfuerzo especial para describir la situación y motivos de los pacientes que se pierden en su seguimiento.

LIMITACIONES DEL DISEÑO, DE LA FUENTE DE INFORMACIÓN Y DE LOS MÉTODOS DE ANÁLISIS. MEDIDAS PARA MINIMIZARLAS

Posibles limitaciones del diseño:

Representatividad de la muestra: al ser centros con consulta monográfica de cáncer cutáneo no melanoma puede representar fielmente los pacientes diagnosticados y tratados con carcinoma epidermoide de alto riesgo en la comunidad de Madrid.

No existencia de grupo control. Al no existir un grupo control no podremos comparar los resultados.

Seguimiento. Las pérdidas de seguimiento son la principal fuente de sesgos de selección en un estudio de cohortes como este. Para disminuirlas se recogerán varios datos de contacto (teléfono y correo electrónico) de cada paciente, de su acompañante y del médico que lo remite y se exigirá un mínimo de un contacto anual. Los centros que tengan cifras elevadas de pérdida de seguimiento podrían ser excluidos del estudio.

Sesgos de información y errores de medición: Pueden afectar a las variables de exposición y a las de resultado. Para evitarlos en las primeras se creará un diccionario de datos, con definiciones precisas que se incluirán en el sistema de recogida de datos. En cuanto a las variables resultado, se recogerá si se han medido de la forma que menos sesgos presenta (mediante confirmación anatomopatológica, que además será independiente: la hace una persona distinta).

Limitaciones en el análisis:

Confusión: En caso de comparar resultados entre grupos, es muy probable que existan diferencias basales que puedan actuar como factores de confusión. En este caso utilizaríamos la estratificación y el análisis multivariante, o como alternativa, el empleo de propensity scores.

Tumores múltiples: En el caso de que sean frecuentes los pacientes con tumores múltiples, los datos estarían agrupados por paciente y, si esto no se tiene en cuenta, habría una tendencia mayor a la aparición de resultados falsos positivos. Para compensarlo emplearíamos sólo el primer tumor de cada paciente, o técnicas apropiadas para datos agrupados.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación: Los sujetos no obtendrán beneficio de su participación, pero tampoco se espera ningún riesgo especial pues se mantendrá exactamente el procedimiento clínico habitual.

Información a los sujetos y consentimiento informado: La información a los potenciales participantes se hará a todos los sujetos antes de incluir datos. Se realizará, en todos los casos consentimiento informado escrito.

Compensación por la participación: Ni pacientes ni investigadores recibirán compensación por su participación.

Confidencialidad: Los datos en la aplicación informática estarán anonimizados, identificados mediante un código numérico secuencial. La lista que permite revertir la anonimización está en el archivo de cada centro, sólo accesible a los investigadores, monitor y posibles inspecciones para control de calidad o de las autoridades sanitarias.

Interferencia con los hábitos de prescripción del médico: Por su carácter observacional, y por no incluir como factor de exposición principal la exposición a medicamentos no parece factible la interferencia con los hábitos de prescripción. En cualquier caso, el compromiso de los investigadores incluye un compromiso de no modificar las pautas de tratamiento habituales.

Compromiso de difusión de los resultados: Los resultados del registro se publicarán en revistas científicas, cualesquiera que sean.

REFERENCIAS

1. Teruki Yanagi, Shinya Kitamura, Hiroo Hata. Novel Therapeutic Targets in Cutaneous Squamous cell Carcinoma. *Frontiers in Oncology*. March 2018. Vol 8. Art 70 (1-5).
2. Kevin O'Bryan, William Sherman, George Niedt et al. An evolving paradigm for the workup and management of high risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2013. Vol 69. (4) 595-602.
3. Cyril Keena T. Que, Fiona O. Zwald, Chrysalyne D. Schmults. Cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. February 2018, 78 (2) 249-261
4. Nijaguna B Prasad, Anne C Fischer, Alice Y Chuang et al. Differential expression of degradome components in cutaneous squamous cell carcinomas. *Mod Pathol*. 2014 July; 27 (7): 945-957.
5. Marjolijn S. Haisma, Boudewijn C. Paat, Hendrik P Bijl et al. Multivariate analysis of potential risk factors for Lymph node metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol*. October 2016; 75 (4) 722-730.
6. Lansbury L, Leonardi-Bee J, Perkins W et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cochrane database of systematic reviews* 2010: CD007869.
7. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D et al. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia II. Perineural invasion. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 53: 261-6.
8. A. Nuño-González, F.J. Vicente-Martín, F. Pinedo-Moraleda, J.L. López-Esteban. Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:567-78.
9. Jed H. Assam, Steven Powell, William C Spanos. Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Forehead With MLH1 Mutation Showing Dramatic Response To Programmed Cell Death protein 1 Inhibitor Therapy. *Clinical Skin Cancer*. Vol 1 (1) 2016. 26-29.

