



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

TESIS DOCTORAL

**IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19
EN EL CÁNCER DE PIEL**

Pablo Díaz Calvillo

Directores: Salvador Arias Santiago y Antonio Martínez López

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

Facultad de Medicina. Universidad de Granada

D. SALVADOR ARIAS SANTIAGO, Doctor en Medicina por la Universidad de Granada, y
D. ANTONIO MARTÍNEZ LÓPEZ, Doctor en Medicina por la Universidad de Granada

CERTIFICAN que:

Como directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en el trabajo realizado por el doctorando bajo nuestra dirección **SE HAN RESPETADO LOS DERECHOS DE OTROS AUTORES** a ser citados cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones. Asimismo, el trabajo reúne todos los requisitos de contenido, teóricos y metodológicos para ser admitido a trámite, a su lectura y defensa pública, con el fin de obtener el Título de Doctor, y por lo tanto **AUTORIZAMOS** la presentación de la referida tesis para su defensa y mantenimiento de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 99/2011, de 28 de enero.

Granada, a 10 de septiembre de 2024

Fdo: Prof. Salvador Arias Santiago

Fdo: Dr. Antonio Martínez López

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Pablo Díaz Calvillo
ISBN: 978-84-1195-691-8
URI: <https://hdl.handle.net/10481/102530>

Impacto de la pandemia COVID-19 en el cáncer de piel

Tesis Doctoral que presenta Pablo Díaz Calvillo para aspirar al Título de Doctor.

Granada, 10 de septiembre de 2024.

Directores de la Tesis:

D. Salvador Antonio Arias Santiago

Profesor Titular de la Universidad de Granada, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina, área de Dermatología.

Jefe de Servicio de Área de Dermatología y Venereología en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Médico Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.

Doctor en Medicina por la Universidad de Granada.

D. Antonio Martínez López

Médico Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Doctor en Medicina por la Universidad de Granada.

A todos los que lucharon contra la pandemia y a quienes sufrieron sus consecuencias. Este trabajo es un tributo a su coraje y resiliencia.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos

"Si he llegado a ver más lejos que otros, es porque me subí a hombros de gigantes."

— Isaac Newton

Comienzo esta Tesis Doctoral con una metáfora utilizada por muchos a lo largo de la Historia, y que, humildemente, me define. Este camino jamás habría sido posible sin el inestimable apoyo, guía y colaboración de muchas personas.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis. A Antonio, mi director, tutor y la persona responsable de que hoy me encuentre aquí. El gurú que, desde el principio, supo atraparme con su entusiasmo y visión, y siempre ha estado disponible para guiar mis pasos científicos y vitales en el campo de la dermatología. A Salvador, un faro que ha iluminado mi camino con su amabilidad y dedicación. Su apoyo constante ha hecho posible este proyecto. Muchas gracias a ambos de corazón.

"Las personas transitamos casi siempre por caminos ya trillados por otros y no hacemos más que imitar a nuestros predecesores."

— Nicolás Maquiavelo

He tenido la fortuna de ser precedido por personas que me han enseñado a tomar la excelencia como hábito, y siempre, sin fortuna, intentando estar a su altura. Gracias, Trini, por tu incansable espíritu de trabajo adornado con esa eterna sonrisa. Gracias, Lolo, por ser para mí un referente dermatológico, científico y personal, además de un gran amigo.

"Cargar con el anillo no podré, pero sí cargar con usted."

— Samsagaz Gamyi, *El Señor de los Anillos: El Retorno del Rey* (dir. Peter Jackson)

En toda gran historia, siempre hay compañeros de viaje que ayudan a compartir el peso de las dificultades. A Juanan, una persona única e inspiradora. Este camino lo hemos recorrido juntos, como hermanos dentro y fuera de la dermatología.

A Dani, Clara, Alberto, Sofía, Carmen, Javi, Julia, Andrea. Gracias por acompañarme en este camino, haciendo el trabajo no solo agradable, sino espartanamente divertido. Todos sois especiales para mí.

A Bea, Álex, Andrea, Elia, José María, Jesús, Paco, María, David, Luis, Carlos y a todos aquellos para los que no tengo espacio suficiente en este texto, pero que han sido igualmente importantes en este viaje, gracias por ser mi familia dermatológica durante todo este tiempo.

A mi familia. A mi hermana, Ana, y a mis padres, Susana y Antonio Luis, por su apoyo constante y dedicación absoluta.

A Canelo y Kenia, por recordarme siempre que, al final, soy simplemente un humano, y que a veces lo único que tengo que hacer es tirarles la pelota y acariciarles la barriga.

Y, por último, a Raquel. La persona que me ha acompañado en todo momento, equilibrando mi vida con su empoderamiento y sentido común. Gracias por compartir tu vida conmigo y por apoyarme en cada paso que doy.

CONTRIBUCIONES CIENTÍFICAS

Contribuciones científicas

Publicaciones científicas asociadas a la Tesis Doctoral (Journal of Citation Reports 2023):

1. Autores: Martínez-Lopez A, Díaz-Calvillo P, Cuenca-Barrales C, Montero-Vilchez T, Sanchez-Díaz M, Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S.
Título: Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis and Prognosis of Melanoma.
Referencia: J Clin Med. 2022 Jul 19;11(14):4181.
Factor de Impacto: 3.0 Medicine, General & Internal (SCI) Q1 (58/325).
2. Autores: Díaz-Calvillo P, Sánchez-Díaz M, Rodríguez-Pozo JÁ, Martínez-Ruiz V, Martínez-López A, Arias-Santiago S.
Título: Impact of COVID-19 Pandemic on Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Centre Study of Epidemiologic, Clinic and Histopathological Factors.
Referencia: Actas Dermosifiliogr. 2024 Mar;115(3):T224-T230.
Factor de Impacto: 3.8 Dermatology (SCI) Q1 (15/94).
3. Autores: Díaz-Calvillo P, Muñoz-Barba D, Ureña-Paniego C, Maul LV, Cerminara S, Kostner L, Martínez López A, Arias-Santiago S.
Título: Effects of COVID-19 Pandemic on the Diagnosis of Melanoma and Keratinocyte Carcinomas: a Systematic Review and Meta-analysis.
Referencia: Acta Derm Venereol. 2024 Mar 14;104:adv19460.
Factor de Impacto: 3.5 Dermatology (SCI) Q1 (20/94).

Comunicaciones orales, pósteres y ponencias asociados a la Tesis Doctoral:

1. Comunicación en Congreso Internacional: 18 Congress of the European Association of Dermato-Oncology.
Entidad Organizadora: Congress of the European Association of Dermato-Oncology.
Lugar y fecha: Sevilla, 21-23 abril 2022.
Título: Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis and prognosis of melanomas.

2. Ponencia en Congreso Nacional: 49 Congreso Nacional De Dermatología Y Venereología
Entidad Organizadora: Grupo Español de Epidemiología y Promoción de la Salud en Dermatología de la Academia Española de Dermatología y Venereología.
Lugar y fecha: Málaga 1-4 junio 2022.
Título: Impacto de la pandemia covid-19 en el carcinoma epidermoide cutáneo: estudio de los factores epidemiológicos, clínicos e histopatológicos.

3. Comunicación en Congreso Internacional: 31st Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology.
Entidad Organizadora: European Academy of Dermatology and Venereology.
Lugar y fecha: Milán, Italia. 7-10 septiembre 2022.
Título: Impact of COVID-19 pandemic on cutaneous squamous cell carcinoma: a study of epidemiologic, clinic and histopathological factors.

4. Comunicación en Congreso Nacional: 34 Reunión Grupo Español de Dermatología Oncológica y Cirugía.
Entidad Organizadora: Grupo Español de Dermatología Oncológica y Cirugía de la Academia Española de Dermatología y Venereología.
Lugar y fecha: Madrid, 24-26 noviembre 2022.
Título: Impacto de la pandemia covid-19 en el carcinoma epidermoide cutáneo: estudio de los factores epidemiológicos, clínicos e histopatológicos.

5. Ponencia en Congreso Nacional: 50 Congreso Nacional De Dermatología Y Venereología
Entidad Organizadora: Grupo Español de Epidemiología y Promoción de la Salud en Dermatología de la Academia Española de Dermatología y Venereología.
Lugar y fecha: Santiago de Compostela 10-13 mayo 2023.
Título: Efectos de la pandemia covid-19 en el cáncer de piel: revisión sistemática y meta-análisis.

ÍNDICE

Índice

Abreviaturas	24
Resumen estructurado	28
Introducción	35
Cáncer de piel: generalidades	37
Melanoma	38
Carcinoma de células escamosas cutáneo	41
Carcinoma de células basales	45
Contexto general del COVID-19	48
Pandemia COVID-19 y cáncer de piel	51
Justificación e hipótesis	54
Justificación	56
Hipótesis	57
Objetivos	59
Objetivo general	61
Objetivos específicos	61
Material y métodos	63
Diseño	65
Participantes	66
Recogida de datos y variables de estudio	67
Análisis estadístico	72
Aspectos éticos	73
Resultados	75
Estudio 1	77
Estudio 2	100
Estudio 3	119
Discusión	158

Descenso en el número de tumores operados durante los meses de confinamiento	160
Descenso en el número de tumores operados a largo plazo.....	162
Impacto de la pandemia COVID-19 en el pronóstico del cáncer de piel.....	163
Estrategias para mantener la asistencia sanitaria durante la pandemia	165
Limitaciones	167
Perspectivas futuras.....	170
Conclusiones	172
Referencias.....	176

ABREVIATURAS

Abreviaturas

AJCC: American Joint Committee on Cancer

CCB: Carcinoma de células basales

CCEc: Carcinoma de células escamosas cutáneo

CQ: Carcinoma queratinocítico

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud

MESH: Medical Subject Headings

PD-1: Proteína 1 de muerte celular programada

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus type-2

RESUMEN ESTRUCTURADO

Resumen estructurado

Introducción

En diciembre de 2019, en Wuhan (China) apareció un nuevo virus llamado *severe acute respiratory syndrome coronavirus type-2* (SARS-CoV-2) causante de la enfermedad COVID-19. Este virus se extendió rápidamente por todo el mundo y, hasta la fecha, ha producido más de 776 millones de casos y causado más de 7 millones de muertes en todo el mundo. Esta enfermedad ha obligado a cambios en el estilo de vida de los pacientes, merced a los confinamientos y las cuarentenas impuestas en los países más afectados. Además, estas medidas adoptadas para el control de la transmisión de la enfermedad también han afectado a los distintos sistemas sanitarios, descuidándose otras enfermedades como el cáncer de piel, para los que han tenido que emplear diversas estrategias para mantener el diagnóstico y seguimiento de sus pacientes. El cáncer de piel es uno de los grupos de tumores más frecuentes en el ser humano, con una incidencia cada vez mayor. Los retrasos en el diagnóstico se traducen en peores estadios tumorales, lo que provoca peores tasas de supervivencia y la necesidad de procedimientos más complejos, como colgajos o injertos quirúrgicos y terapias adyuvantes. El verdadero impacto de la pandemia de COVID-19 en el cáncer de piel, más de tres años después de su aparición, sigue sin estar claro. Conocer estos datos podría ayudar a desarrollar estrategias para mantener el diagnóstico precoz en futuros confinamientos, implicando potencialmente iniciativas como la teledermatología, la mejora del triaje o las campañas educativas.

Material y métodos

Para el desarrollo de la presente Tesis Doctoral se han realizado 3 estudios: un estudio de cohortes retrospectivo en pacientes con melanoma, un estudio transversal en pacientes con carcinoma de células escamosas cutáneo (CCEc) y una revisión sistemática con meta-análisis.

Para conocer el impacto de la pandemia COVID-19 en el melanoma se realizó un estudio de cohortes retrospectivo y unicéntrico. Se exploraron las diferencias en las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de los pacientes intervenidos de melanoma entre el 15 de marzo de 2020 y el 14 de marzo de 2021, y se compararon con los pacientes tratados durante el mismo periodo en 2019-2020. Se recogieron datos epidemiológicos (edad, sexo), características histológicas del melanoma (índice de Breslow, ulceración, mitosis, satelitosis, invasión linfovascular, invasión perineural) y el estadio tumoral según el sistema de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2018.

Para conocer el impacto de la pandemia COVID-19 en el CCEc se realizó un estudio observacional, transversal y unicéntrico para examinar diferencias entre los pacientes intervenidos de CCEc entre el 15 de marzo de 2020 y el 14 de marzo de 2021 y los pacientes intervenidos durante el mismo periodo en 2019-2020. Se recogieron datos epidemiológicos (edad, sexo), clínicos (inmunodepresión, localización), características histológicas (profundidad de invasión, ulceración, tipo histológico, grado de diferenciación, invasión linfovascular, invasión perineural), estadio TNM, estadio tumoral según el sistema de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2018 y estatus de riesgo.

Para evaluar el impacto de la pandemia COVID-19 en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de piel, se llevó a cabo una revisión sistemática con meta-análisis siguiendo las directrices PRISMA. Se realizó una búsqueda en Medline, Scopus, Embase, Web of Science y Cochrane Library, usando la estrategia de búsqueda (melanoma OR squamous cell carcinoma OR basal cell carcinoma) AND COVID-19 y se seleccionaron los artículos originales sobre ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos-controles o estudios transversales que comparasen los cambios en el diagnóstico y el pronóstico del cáncer de piel antes y después de la pandemia. El meta-análisis se realizó en aquellas variables de las que había datos en 3 o más artículos, utilizando modelos de efectos aleatorios o fijos según la heterogeneidad.

Resultados

Estudio 1: Se incluyeron 130 pacientes: 77 intervenidos antes del inicio del confinamiento y 53 después del inicio, sin diferencias en las características demográficas entre ambas cohortes. El grosor medio de Breslow del melanoma antes del inicio de la pandemia fue de 1,08 mm, mientras que en el año posterior al inicio de la pandemia fue de 2,65 mm ($p < 0.001$). Por otro lado, el porcentaje de melanomas in situ disminuyó del 38,96% al 16,98% en el año posterior a la declaración del estado de alarma en España.

Estudio 2: Se incluyeron 248 pacientes: 127 intervenidos antes del inicio del confinamiento y 121 después del inicio. Después del confinamiento, el porcentaje de CCEc de alto riesgo aumentó significativamente del 35.3% al 46.2% ($p=0.011$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el grosor, la invasión perineural o las metástasis.

Estudio 3: Se revisaron 27 estudios que incluían 102263 melanomas y 271483 carcinomas queratinocíticos (CQ). Durante los primeros meses de la pandemia (enero-julio de 2020), las cirugías de melanoma disminuyeron un 29.7% y las cirugías de CQ un 50.8%. Los melanomas y los CQ intervenidos en los primeros meses de la pandemia presentaron mayor grosor y estadio. Más allá de los primeros meses desde el inicio de la pandemia, las cirugías de melanoma disminuyeron un 9.3% y las de CQ un 16.6%. No se observaron diferencias significativas en el grosor de Breslow de los melanomas después del inicio de la pandemia (diferencia media 0.06, IC del 95%, -0.46, 0.58). Los melanomas operados después del inicio de la pandemia tuvieron un mayor riesgo de ulceración (odds ratio 1.35, IC del 95%, 1.22-1.50). Los CQ mostraron un aumento en el grosor y un empeoramiento del estadio post-pandemia.

Conclusiones

Desde el confinamiento en España, el número de melanomas intervenidos ha disminuido significativamente en comparación con el año anterior debido a la pandemia de COVID-19. La demora en el diagnóstico ha resultado en melanomas intervenidos después del confinamiento con peores pronósticos, como un mayor índice de Breslow, mayor porcentaje de ulceración y estadios más avanzados.

El número de intervenciones de CCEc no ha disminuido significativamente desde el confinamiento, en comparación con el mismo período del año anterior. El retraso en el diagnóstico y tratamiento de CCEc durante el confinamiento ha llevado a un aumento en el porcentaje de CCEc de alto riesgo desde el inicio de la pandemia respecto al año previo.

La pandemia ha provocado retrasos en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de piel, lo que ha resultado en un empeoramiento del pronóstico de los pacientes intervenidos después del inicio de la pandemia.

INTRODUCCIÓN

Cáncer de piel: generalidades

El cáncer de piel es uno de los tipos de cáncer más comunes en el mundo (1). Incluye el melanoma y los cánceres de piel no melanoma: fundamentalmente carcinoma de células basales (CCB) y carcinoma de células escamosas cutáneo (CCEc). Un reciente estudio realizado en población española estima que el 18,5% de los diagnósticos dermatológicos corresponden a la patología tumoral maligna, siendo el CCB la neoplasia maligna más frecuente, seguida del CCEc en segundo lugar y el melanoma en el tercero (2). El diagnóstico y tratamiento de la patología tumoral maligna supone una de las principales actividades asistenciales de la práctica de la dermatología, dado que una detección temprana y un tratamiento adecuado son cruciales para mejorar las tasas de supervivencia y reducir la morbilidad asociada.

Melanoma

El melanoma es un tumor que deriva de los melanocitos y afecta principalmente a la piel, aunque puede aparecer en otras localizaciones como las mucosas, la retina o las meninges. A pesar de que significa alrededor del 1% de los tumores malignos cutáneos, es causa de la mayoría de las muertes por cáncer de piel (3).

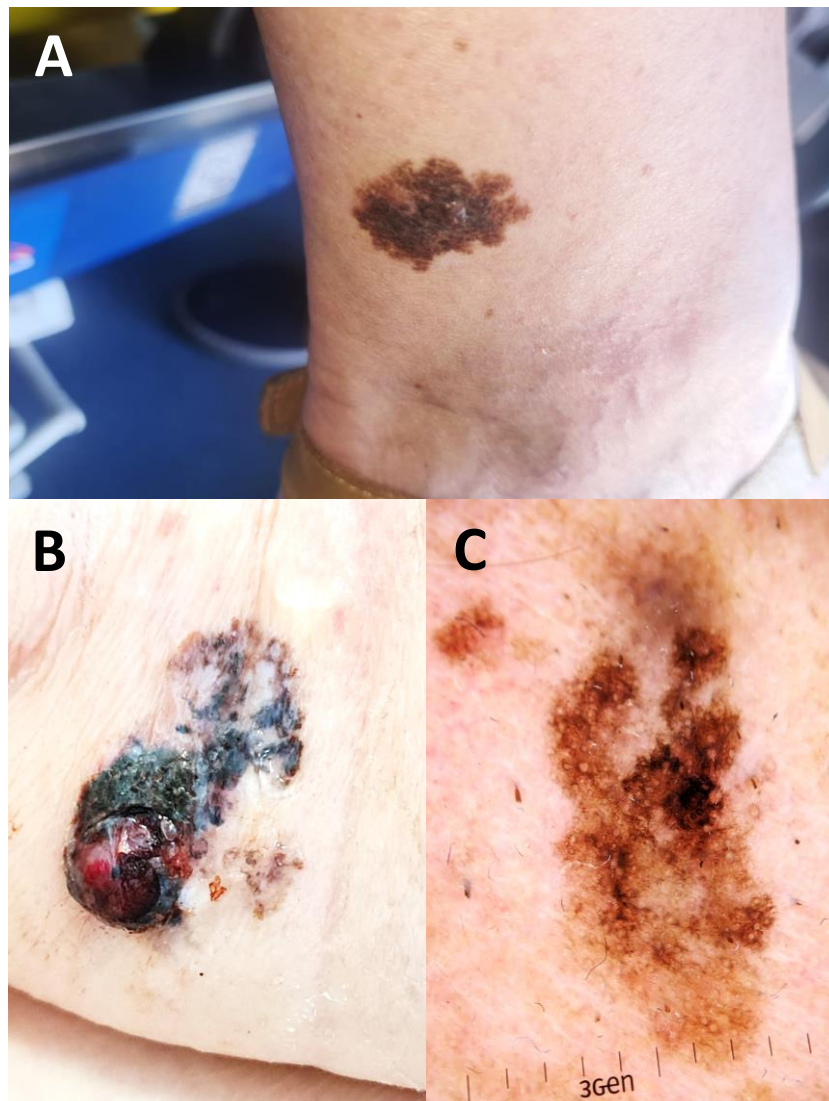
La incidencia del melanoma está aumentando progresivamente desde mediados del pasado siglo. Así, un reciente estudio europeo ha mostrado un aumento de entre el 4 y 4,8% anual de las tasas de incidencia de melanoma en países occidentales en los últimos 70 años, lo que refleja el incremento de la incidencia de esta neoplasia en nuestro entorno (4). En nuestro país, un meta-análisis publicado en 2016 mostró una tasa de incidencia de 8,76/100000 personas-año empleando el global de los estudios y de 9,72/100000 personas-año incluyendo solo los estudios más recientes. Estas tasas, pese a ser más bajas que las de otros países europeos, también muestran un aumento progresivo de la incidencia del melanoma en los últimos años en España (5). Ambos estudios muestran unas tasas de mortalidad por melanoma crecientes en los últimos años y, además, se espera que, en nuestro entorno esta tasa siga aumentando debido al envejecimiento progresivo de la población y al peor comportamiento biológico del melanoma en el paciente anciano (6).

La mayoría de las veces se manifiesta como una lesión pigmentada en la piel que cumple una serie de requisitos que conocemos como regla ABCDE (7) (**Figura 1A-B**):

- A. Asimetría: Si dividimos la lesión en dos mitades, estas son diferentes.
- B. Bordes: Los bordes suelen ser irregulares.
- C. Color: Varios colores dentro de la misma lesión (marrón, negro, azul...).
- D. Diámetro: Mayor de 6 mm.
- E. Evolución: Crecimiento de forma incontrolada.

La mayor parte de los melanomas surgen en áreas de piel normal, en menos casos lo hacen sobre nevus previos. Pueden aparecer en cualquier zona de la piel, sobre todo en áreas expuestas a al sol, aunque también pueden hacerlo en palmas, plantas, uñas o área anogenital. La dermatoscopia puede sernos muy útil para diferenciar el melanoma de otras lesiones (**Figura 1C**) y, desde que su uso se ha generalizado en dermatología, es indispensable para establecer la sospecha diagnóstica de melanoma (8).

Figura 1. Distintas presentaciones de melanoma. **A.** Mancha marrón oscuro asimétrica de bordes irregulares. **B.** Lesión irregular con varios colores (negro, azul, blanco, rojo), con nódulo sangrante asociado. **C.** Dermatoscopia de melanoma tipo lentigo maligno, con distribución irregular del pigmento y taponamiento folicular.



Los factores pronósticos más importantes en el melanoma son la profundidad de invasión medida en milímetros (índice de Breslow), el número de mitosis por milímetro (índice mitótico), la presencia de ulceración, el número de ganglios linfáticos regionales afectados y la presencia de metástasis sistémicas. Todas estas características se recogen en la última edición del sistema TNM designado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) para el estadiaje tumoral (9).

La extirpación quirúrgica del melanoma con distintos márgenes de seguridad en función del espesor de Breslow constituye la opción terapéutica principal en estos tumores. En caso de enfermedad limitada a la piel con poca profundidad de invasión tiene altas tasas de curación (10). Sin embargo, en casos de tumores más avanzados, la escisión debe acompañarse de otras modalidades de tratamiento, como la linfadenectomía, la inmunoterapia o las terapias dirigidas. En este sentido, la biopsia selectiva de ganglio centinela es una herramienta que nos permite identificar metástasis clínicamente ocultas en los ganglios linfáticos regionales y con ello establecer el estadio tumoral de forma más certera, de cara a seleccionar la opción de tratamiento más adecuada en cada caso (11).

Carcinoma de células escamosas cutáneo

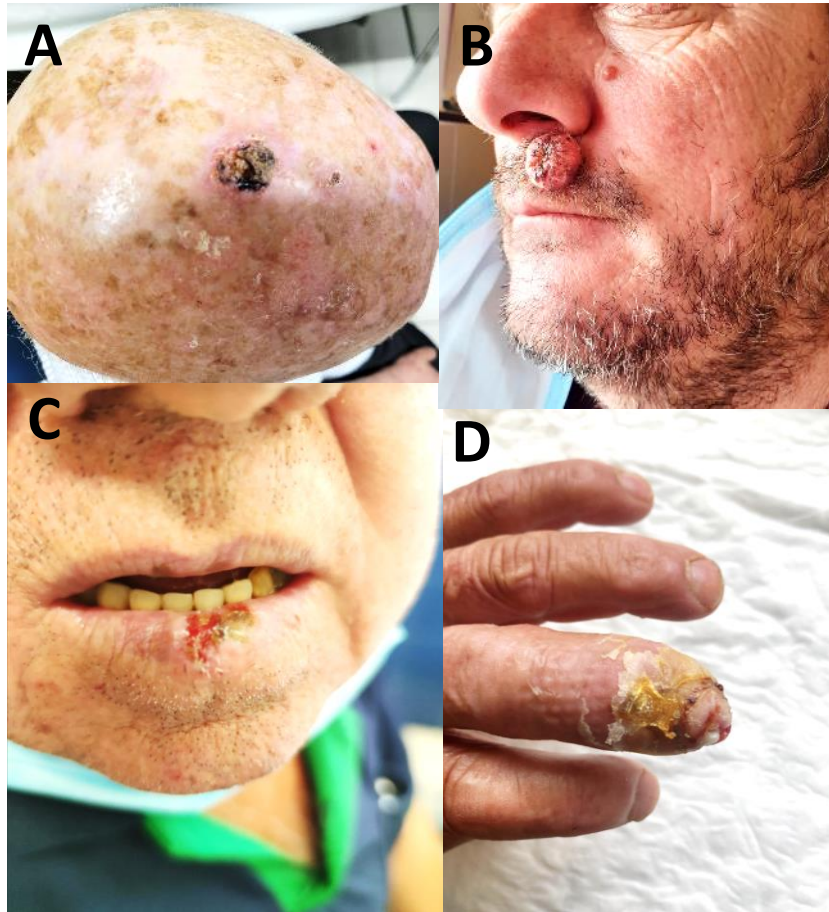
El CCEc es un tumor maligno derivado de los queratinocitos epidérmicos. Es el segundo tumor cutáneo maligno más frecuente en el ser humano por detrás del CCB, constituyendo en torno al 20% de las neoplasias de la piel en nuestro medio (12). Los principales factores predisponentes del CCEc son la exposición crónica a radiación ultravioleta (UV), fototipos de piel claros, el género masculino y la inmunosupresión (13).

Se distinguen formas de CCEc in situ e invasoras, asociándose en algunos casos a una displasia intraepitelial queratinocítica de larga evolución (queratosis actínica y queilitis actínica). Según un estudio llevado a cabo en nuestro medio, las queratosis actínicas son el motivo de consulta más frecuente en dermatología (8,2% de las consultas) y el carcinoma queratinocítico (CQ) el segundo (8,1% de las consultas) (14).

En los últimos 30 años, el CQ, que incluye al CCEc y el CCB, ha mostrado una incidencia en aumento, siendo esta en Granada de 55,1 casos por cada 100000 habitantes en mujeres y 83,9 en varones (15). La incidencia global de CCEc en España es de 38,1 casos por 100000 personas-año con una tasa de mortalidad de 1,10 por 100000 personas-año, estando los datos posiblemente infraestimados por basarse en registros (5).

Un CCEc se manifiesta generalmente como una pápula o nódulo eritematoso con un grado variable de descamación (**Figura 2A-D**). Puede presentar costras, erosiones o ulceraciones. Las formas in situ se pueden presentar como una mácula o placa eritematosa y descamativa y a la dermatoscopia suelen observarse áreas de vasos glomerulares. El CCEc asienta normalmente sobre piel con daño solar acumulado, típicamente cuero cabelludo sin pelo, cara, dorso de antebrazos y manos y cara anterior de las piernas (16).

Figura 2. Distintas presentaciones clínicas de CCEc. **A.** Placa costrosa en cuero cabelludo de paciente con daño solar crónico. **B.** Nódulo de centro queratósico en labio superior. **C.** Úlcera en labio inferior con daño solar crónico (queilitis actínica). **D.** Úlcera destructiva en región distal de tercer dedo de mano izquierda.



En términos generales, los CCEc son tumores de crecimiento rápido y con un riesgo considerable de producir metástasis. El riesgo de metástasis se correlaciona con factores anatomopatológicos como el subtipo histológico o el espesor tumoral, además de con factores clínico-epidemiológicos como ser varón, la edad avanzada, estar inmunodeprimido o la afectación del labio o el pabellón auricular (17).

Hay determinados factores que se relacionan con el pronóstico del CEC y cuya presencia define un CEC como CEC de alto riesgo. Si ninguno de ellos está presente clasificamos el CEC como de bajo riesgo (18).

Por un lado, en los factores pronósticos clínicos se encuentran:

- Tamaño horizontal mayor de 2 cm.
- Localización en labio inferior, pabellón o sien.
- Tumor recurrente.
- Velocidad de crecimiento mayor a 4 mm de diámetro al mes.
- Síntomas neurológicos: dolor y parestesias, prurito o escozor o parálisis motora (suelen ser indicativos de invasión perineural).
- Inmunosupresión: trasplante de órgano sólido (cardíaco, pulmonar, renal y hepático), neoplasias hematológicas o tratamiento inmunosupresor crónico.

Por otro lado, los factores pronósticos relacionados con la histología del tumor son:

- Espesor tumoral mayor de 6 mm. Dicho espesor debe estar medido desde la capa granulosa de la epidermis normal adyacente al tumor hasta la base del mismo.
- Invasión tumoral más allá de la grasa subcutánea.
- Pobre grado de diferenciación.
- Invasión perineural (fibras nerviosas de más de 0,1 mm de diámetro).
- Invasión linfovascular.
- Variantes: adenoescamoso, acantolítico, desmoplásico y de células fusiformes.

Para la estadificación en el CCEc se emplea el sistema de estadificación del AJCC en su octava edición (9).

La principal herramienta terapéutica con la que contamos para el tratamiento del CCEc es la cirugía. La radioterapia es, tras la cirugía, la herramienta más útil, siendo la primera opción en pacientes no candidatos a intervención quirúrgica. También se emplea tras la cirugía en aquellos pacientes intervenidos que presenten márgenes afectos y en aquellos casos de mayor riesgo. Otras alternativas para el CCEc in situ son la terapia fotodinámica y la crioterapia. En casos localmente avanzados no candidatos a cirugía o radioterapia y en casos metastásicos está indicada la inmunoterapia, principalmente los inhibidores de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) (19).

Si se realiza un tratamiento precoz del CCEc, la tasa de curación a los 5 años está por encima del 90%, no obstante, algunas series han mostrado una tasa de recurrencia a los

10 años del 4,6%, una afectación ganglionar del 3,7% y una mortalidad atribuida del 2,1%(20). Un estudio realizado antes de la pandemia mostró que demoras mayores de 18 meses en cirugías de CCEc se asociaron con una probabilidad significativamente mayor de tumores más gruesos e invasivos (21).

Carcinoma de células basales

El CCB es un tumor maligno originado en las células basales de la epidermis y sus anejos. Es el tumor cutáneo maligno más frecuente en el ser humano en nuestro medio y representa una consulta muy común en dermatología debido a su alta incidencia y su tendencia a aparecer en zonas expuestas al sol como la cara y el cuello (5). Los principales factores predisponentes para el desarrollo del CCB son la exposición a la radiación ultravioleta (UV), los fototipos de piel claros, la edad avanzada y la inmunosupresión (22, 23).

Los datos de incidencia real del CCB son imprecisos dado que en la mayoría de los países no existe un registro de los casos de esta neoplasia. A pesar de ello, en los últimos años parece que la incidencia del CCB ha mostrado un aumento significativo. En España, según un reciente trabajo, la incidencia en áreas como Valencia o Girona está en 410 casos por cada 100000 habitantes-año, aunque carecemos de estudios epidemiológicos a nivel nacional (24). La tasa de mortalidad es muy baja debido a su comportamiento generalmente indolente y a la alta efectividad de los tratamientos disponibles (5).

El CCB generalmente se presenta en formas localizadas, sin embargo, algunos pueden volverse localmente agresivos, siendo raro que desarrolle metástasis. Las variantes clínicas e histológicas del CCB incluyen el tipo nodular, superficial y morfeiforme/infiltrativo, cada una con características y comportamientos particulares (25) (**Figura 3A-C**). El CCB nodular es el subtipo más frecuente y se trata de una pápula o nódulo brillante con una superficie lisa y vasos ramificados, que puede ulcerarse y tener un grado variable de pigmentación. El CCB superficial es más frecuente en grupos de edad jóvenes y se suele presentar como una mácula o placa eritematosa bien delimitada, normalmente en el tronco o las extremidades, con escamas o costras y zonas de hiper o hipopigmentación. El CCB esclerodermiforme es menos frecuente que las variantes nodular y superficial, pero tiene un comportamiento más agresivo, pudiendo ocasionar una destrucción local extensa. Se presenta como una zona ligeramente elevada o deprimida de color rosado claro a blanco, pareciéndose a una cicatriz. Otros tipos menos frecuentes incluyen el basoescamoso, el micronodular y el fibroepitelioma

de Pinkus. Los tipos morfeiforme/infiltrativo, basoescamoso y micronodular se consideran más agresivos que el resto (26).

Figura 3. A. CCB nodular. Nódulo ulcerado con vasos ramificados en región frontal. B. CCB superficial. Mácula eritematosa con borde pigmentado en axila derecha. C. CCB esclerodermiforme. Placa rosada mal delimitada con costra central en dorso nasal.



Los dermatólogos familiarizados con las manifestaciones clínicas del CCB suelen ser capaces de hacer el diagnóstico basándose en el examen clínico y las características dermatoscópicas. Sin embargo, normalmente se realiza una biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico patológico y determinar el subtipo histológico.

El CCB, aunque generalmente es un tumor de crecimiento lento, puede ser localmente destructivo si no se trata adecuadamente. Se identifican factores pronósticos tanto clínicos como histológicos que ayudan a definir la agresividad y el riesgo de recurrencia y guiar el manejo del CCB (27). Entre los factores de riesgo de recurrencia clínicos se encuentran:

- Localización en cabeza, cuello, manos, pies, región pretibial y región anogenital.
- Tamaño mayor de 2 cm en tronco y extremidades, excluyendo manos y pies.

- Tumor con bordes mal definidos.
- Tumor recurrente.
- Localización en áreas en las que previamente se aplicó radioterapia.
- Inmunosupresión: pacientes con trasplante de órgano sólido, neoplasias hematológicas, o tratamiento inmunosupresor crónico.

Por otro lado, los factores de riesgo de recurrencia relacionados con la histología del tumor son:

- Invasión perineural.
- Variantes histológicas agresivas: morfeiforme/infiltrativo, basoescamoso.

La principal herramienta terapéutica para el tratamiento del CCB es la cirugía, con la escisión quirúrgica estándar y la cirugía micrográfica de Mohs siendo las opciones más comunes (28). La cirugía micrográfica de Mohs se prefiere como primera opción terapéutica en pacientes con CCB de alto riesgo de recurrencia, dado que permite el control del 100% de los márgenes tumorales a la vez que minimiza la resección de tejido sano (29). La radioterapia es una alternativa útil en pacientes no candidatos a cirugía o como tratamiento adyuvante en casos de márgenes quirúrgicos positivos o enfermedad localmente avanzada (30). Otras opciones para el tratamiento del CCB incluyen la terapia fotodinámica (31), la crema de imiquimod (32) y la crioterapia en casos seleccionados (33), y los inhibidores de la vía Hedgehog, como vismodegib (Erivedge®) o sonidegib (Odomzo®), en casos metastásicos o localmente avanzados no candidatos a tratamiento quirúrgico o con radioterapia (28).

El tratamiento precoz del CCB asegura una alta tasa de curación, con cifras que superan el 95% a los 5 años. Sin embargo, estudios han mostrado una tasa de recurrencia a los 5 años de alrededor del 4% para las lesiones tratadas mediante cirugía convencional, y de 2,5% para aquellas lesiones tratadas mediante cirugía de Mohs, subrayando la importancia del seguimiento a largo plazo para la detección temprana de recurrencias (34). Un estudio reciente también destacó que las demoras en el tratamiento quirúrgico se asocian con un mayor riesgo de enfermedad avanzada y complicaciones (35).

Contexto general del COVID-19

En diciembre de 2019, se reportaron los primeros casos de una neumonía de origen desconocido en Wuhan, China (36). Pronto se identificó el agente causante como un nuevo coronavirus llamado *severe acute respiratory syndrome coronavirus type-2* (SARS-CoV-2), y la enfermedad resultante fue denominada COVID-19. En pocos meses, la pandemia se propagó a nivel mundial, llevando a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar una emergencia de salud pública de interés internacional. Hasta la fecha, ha producido más de 776 millones de casos y causado más de 7 millones de muertes en todo el mundo (37).

Esta enfermedad ha tenido un impacto sin precedentes a nivel global, obligando a que se produzcan cambios en el estilo de vida de los pacientes, merced a confinamientos y cuarentenas, impuestas en los países más afectados (38, 39). Además, estas medidas adoptadas para el control de la transmisión de la enfermedad también han afectado a los distintos sistemas sanitarios, los cuales han tenido que emplear diversas estrategias para mantener el diagnóstico y seguimiento de sus pacientes. En este sentido, los recursos sanitarios se redirigieron sobre todo al manejo de la emergencia sanitaria, afectando la atención de otras condiciones médicas, produciéndose interrupciones significativas en la prestación de servicios médicos y alterando profundamente la dinámica de la atención sanitaria (40).

Uno de los efectos más inmediatos y visibles de la pandemia fue la interrupción de las consultas médicas de rutina. Muchos centros tuvieron que reducir o suspender temporalmente las visitas presenciales para minimizar el riesgo de contagio. Esto resultó en una disminución drástica de consultas rutinarias y visitas de seguimiento para pacientes con enfermedades crónicas. La telemedicina emergió como una alternativa, pero no ha sido accesible para todos los pacientes, particularmente aquellos en áreas rurales o con limitaciones tecnológicas (41).

La disminución en el número de consultas ha llevado a retrasos significativos en el diagnóstico de diversas enfermedades, especialmente en el campo de la oncología. La

detección temprana de cánceres, como el cáncer de piel, mama, colon y próstata, es crucial para el pronóstico y la efectividad del tratamiento. Sin embargo, la pandemia ha causado una disminución en los cribados y las pruebas diagnósticas, resultando en diagnósticos más tardíos y, en muchos casos, en una progresión más avanzada de la enfermedad en el momento de la detección (42).

Las enfermedades cardiovasculares también se han visto afectadas por la pandemia. Los pacientes con enfermedades cardíacas crónicas han experimentado interrupciones en su manejo y tratamiento debido a la reducción de servicios de salud no urgentes (43). Por otro lado, el miedo al contagio en entornos hospitalarios ha llevado a muchos pacientes a retrasar la búsqueda de atención médica incluso en casos de emergencia, como infartos agudos de miocardio y accidentes cerebrovasculares, lo que ha aumentado la morbilidad y mortalidad asociada a estas condiciones (44, 45).

Además de los retrasos en los diagnósticos, la pandemia ha causado demoras significativas en el tratamiento de diversas enfermedades. Los procedimientos quirúrgicos electivos y algunas intervenciones terapéuticas han sido pospuestos para liberar recursos y capacidad hospitalaria para pacientes con COVID-19. Esto ha afectado negativamente a pacientes que requieren cirugías oncológicas, cardiovasculares y otros tratamientos críticos, prolongando el sufrimiento y empeorando los pronósticos (46, 47). Se estima que en 2020 se produjo una reducción global del 16% en la actividad de trasplantes, que afectó sobre todo a los programas de trasplante de riñón y de donante vivo, lo que tuvo importantes repercusiones en los pacientes en lista de espera (48).

La pandemia también ha tenido un impacto profundo en la salud mental de la población. El aislamiento social, la incertidumbre económica y el miedo a la enfermedad han contribuido a un aumento en los niveles de ansiedad, depresión y otros trastornos mentales (49). La interrupción de los servicios de salud mental y el acceso limitado a terapias y consultas presenciales han exacerbado estos problemas. Además, los profesionales de la salud mental han enfrentado desafíos adicionales al intentar adaptar sus prácticas a formatos virtuales y manejar un aumento en la demanda de sus servicios (50). A este respecto, el impacto de la pandemia no se limita a los pacientes; los profesionales de la salud han enfrentado una carga de trabajo extrema y un estrés

considerable. El agotamiento físico y emocional, junto con el riesgo constante de infección, ha afectado su capacidad para proporcionar atención de calidad y ha exacerbado la escasez de personal en muchas regiones (51).

La pandemia ha afectado otras esferas de la sanidad, como la salud materno-infantil, la vacunación y el manejo de enfermedades infecciosas no relacionadas con COVID-19. Las restricciones en la movilidad y el acceso a servicios de salud han afectado la atención prenatal y postnatal, poniendo en riesgo la salud de madres y recién nacidos (52). Además, la pandemia ha complicado el manejo de otras enfermedades infecciosas, como la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la tuberculosis y la malaria, debido a la reorientación de recursos y la interrupción de suministros médicos esenciales (53, 54).

Pandemia COVID-19 y cáncer de piel

Antes de la pandemia, los principales desafíos que se enfrentaban en la lucha contra el cáncer de piel eran fundamentalmente la necesidad de aumentar la concienciación pública sobre los factores de riesgo y mejorar el acceso a las pruebas de detección y los tratamientos especializados (55, 56). Sin embargo, como se ha comentado con anterioridad, la pandemia de COVID-19 ha afectado todos los aspectos de la atención médica, y la oncología dermatológica no ha sido una excepción. Los servicios de salud han tenido que adaptarse rápidamente a las nuevas circunstancias, con la reprogramación de citas, la suspensión de procedimientos electivos y el uso creciente de la telemedicina.

El distanciamiento social y las restricciones impuestas para controlar la propagación del virus han llevado a una disminución en las consultas dermatológicas y los cribados de rutina. Muchos pacientes pospusieron sus visitas médicas por temor al contagio, lo que ha resultado en diagnósticos tardíos y un potencial aumento en la incidencia de cánceres de piel avanzados. Además, la interrupción de las cirugías y otros tratamientos oncológicos ha creado una acumulación de casos que podría tener consecuencias a largo plazo para la salud de los pacientes (57).

El empleo de la teleconsulta en dermatología se ha extendido durante los peores momentos de la pandemia, permitiendo mantener la actividad asistencial no presencial evitando desplazamientos de pacientes (58). Sin embargo, pese a la gran utilidad de esta herramienta para la detección precoz de patología cutánea tumoral, su empleo no está exento de riesgo de infradiagnóstico de las neoplasias cutáneas. Por ejemplo, aunque la teledermatología acompañada de teledermatoscopia permite hacer un diagnóstico preciso de lesiones pigmentadas, sigue teniendo una menor precisión que las consultas dermatológicas presenciales, al no permitir realizar un examen corporal completo de los pacientes (59). Además, a pesar de que la teledermatología posibilita la asistencia sanitaria en aquellas zonas con escasez de dermatólogos, como algunas zonas rurales, requiere la extensión de ciertos medios técnicos, como las líneas de internet de alta velocidad, dermatoscopios y cámaras de fotos adaptadas, que no están disponibles en

todos los centros. Por otro lado, este tipo de consultas virtuales reduce sobremanera una de las actividades fundamentales de los dermatólogos, como es la transmisión de mensajes de prevención primaria y promoción de la salud acerca de las necesidades de fotoprotección y conocimiento de señales de alarma de las lesiones pigmentadas de cara a que el paciente pueda detectar de forma precoz una lesión tumoral (60, 61). También es fundamental garantizar la confidencialidad y la autonomía del paciente, así como la seguridad en el almacenamiento y la transferencia de datos en la telemedicina (62).

Sin embargo, la teledermatología también tiene importantes ventajas desde el punto de vista de la priorización diagnóstica. En este sentido, permite el diagnóstico y tratamiento precoz de aquellos tumores cutáneos que lo requieran. Asimismo, evita desplazamientos innecesarios en consultas de seguimiento además de que permite indicar pruebas complementarias antes de la consulta presencial(58). Además, un reciente estudio ha mostrado la satisfacción de los pacientes con el empleo de esta herramienta durante la pandemia por COVID-19, destacando la rapidez y eficiencia para recibir un diagnóstico (63).

A pesar de que la mayor parte de los servicios de dermatología se han adaptado para mantener la actividad asistencial clínica y quirúrgica de los pacientes con patología dermatológica preferente y urgente, como los pacientes con melanoma y cáncer cutáneo no melanoma de alto grado, desde marzo de 2020 hasta finales de ese año se ha objetivado una reducción de entre el 16 y el 77% del número de consultas que han recibido distintos servicios de dermatología a nivel mundial (64-66). Esta reducción de consultas puede ser en parte debida a la concepción de que las consultas dermatológicas presenciales podrían ser un vector de contagio del SARS-CoV-2 (67).

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Justificación

Los efectos reales que la pandemia por COVID-19 ha tenido en el diagnóstico del cáncer de piel hoy en día no están del todo esclarecidos. Es por ello que estudiar el impacto de la pandemia de COVID-19 en el retraso en el diagnóstico y el tratamiento cáncer de piel es esencial para identificar las brechas y desafíos que han surgido en la atención médica durante este período. Los hallazgos pueden proporcionar valiosas lecciones para mejorar la preparación y respuesta ante futuras crisis sanitarias, y para adaptar las políticas y prácticas sanitarias actuales de manera que se minimicen los efectos adversos en la salud de los pacientes con cáncer de piel.

Hipótesis

La hipótesis de este trabajo es que la pandemia ha provocado un retraso en el diagnóstico y en el tratamiento del melanoma, el CCEc y el CCB, lo que ha dado lugar a un aumento en el número de tumores avanzados y con un peor pronóstico con respecto a la situación previa a la irrupción del SARS-CoV-2.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Analizar el impacto que ha tenido la pandemia COVID-19 en el retraso diagnóstico y el pronóstico del cáncer de piel

Objetivos específicos

- Objetivo 1: Comparar las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de los pacientes intervenidos de melanoma un año antes de la declaración del confinamiento con los pacientes intervenidos de melanoma durante el mismo periodo después del confinamiento.
- Objetivo 2: Comparar las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de los pacientes intervenidos de CCEc un año antes de la declaración del confinamiento con los pacientes intervenidos de CCEc durante el mismo periodo después del confinamiento.
- Objetivo 3: Estudiar el impacto que ha tenido la pandemia COVID-19 en el retraso diagnóstico y el pronóstico del cáncer de piel según lo publicado en la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Objetivo específico 1

Para responder al objetivo específico 1 de esta tesis doctoral se planteó la realización de un estudio de cohortes retrospectivo y unicéntrico. En este estudio se exploraron las diferencias en las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de los pacientes intervenidos de melanoma un año antes de la declaración del confinamiento frente a los pacientes intervenidos durante el mismo periodo después del confinamiento.

Objetivo específico 2

Para responder al objetivo específico 2 de esta tesis doctoral se planteó la realización de un estudio observacional, transversal y unicéntrico. En este estudio se exploraron las diferencias en las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de los pacientes intervenidos de CCEc un año antes de la declaración del confinamiento respecto a los pacientes intervenidos durante el mismo periodo después del confinamiento.

Objetivo específico 3

Para dar respuesta al objetivo específico 3 de la presente tesis doctoral se planteó la realización de una revisión sistemática con meta-análisis de la literatura, siguiendo la lista de verificación para revisiones sistemáticas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (68). De esta manera se recogió toda la evidencia disponible acerca del impacto de la pandemia COVID-19 en el diagnóstico y el pronóstico del cáncer de piel.

Participantes

Los participantes incluidos en los estudios que responden a los objetivos específicos 1 y 2 de la presente tesis doctoral fueron aquellos pacientes intervenidos de melanoma o CCEc en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves entre el 14 de marzo de 2020 y el 13 de marzo de 2021. Estos pacientes fueron comparados con aquellos que fueron tratados quirúrgicamente de melanoma o CCEc durante el mismo periodo entre 2019 y 2020.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de edad diagnosticados de melanoma o CCEc a través de estudio histológico en los periodos del estudio establecidos, estadiaje completo a través de evaluación clínica, pruebas de imagen y/o biopsia selectiva de ganglio centinela en los casos de melanoma en los que estuviera indicado siguiendo las indicaciones de la AJCC 2018 (9).
- Haber asistido al menos a una visita de seguimiento en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de edad.
- Pacientes intervenidos fuera de los periodos establecidos.
- Pacientes con estadiaje tumoral no definitivo.
- Pacientes que no hayan realizado al menos una visita de seguimiento en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Recogida de datos y variables de estudio

Para la recogida de datos se recurrió a las historias clínicas de cada paciente y a los informes anatomopatológicos de las biopsias de los tumores intervenidos.

Objetivo específico 1

En los pacientes de melanoma se recogieron datos sobre las siguientes variables:

- Epidemiológicas: edad (años), sexo (hombre, mujer).
- Momento del diagnóstico (previo al inicio de la pandemia, posterior al inicio de la pandemia).
- Datos histológicos del melanoma: espesor de Breslow (mm), ulceración (sí, no), mitosis (número de mitosis por mm), satelitosis (sí, no), invasión linfovascular (sí, no), invasión perineural (sí, no).
- Datos de la evolución de la enfermedad: desarrollo de metástasis ganglionares (sí, no), desarrollo de metástasis en tránsito (sí, no), desarrollo de metástasis sistémicas (sí, no).
- Estadaje tumoral según el sistema de clasificación AJCC de 2018 (I, II, III, IV) (9).

Objetivo específico 2

En los pacientes intervenidos de CCEc se recogieron datos sobre las siguientes variables:

- Variables epidemiológicas: edad (años), sexo (hombre, mujer).
- Variables clínicas: inmunodepresión (sí, no), localización (cara, cuero cabelludo, oreja, labio, tronco, miembro superior, miembro inferior), momento del diagnóstico (previo al inicio de la pandemia, posterior al inicio de la pandemia).
- Características histopatológicas: profundidad de invasión (mm), invasión tumoral (in situ, invasivo), ulceración (sí, no), tipo histológico de riesgo: adenoescamoso, acantolítico, desmoplásico o de células

fusiformes (sí, no), grado de diferenciación celular (bien, moderadamente, pobremente diferenciado), invasión linfovascular (sí, no), invasión perineural (sí, no).

- Metástasis a distancia (sí, no).
- Estadiaje TNM: T (in situ, 1, 2, 3, 4), N (0, +), M (0, 1) (9).
- Estadiaje tumoral según el sistema de clasificación AJCC de 2018 (in situ, I, II, III, IV) (9).

Los datos se estratificaron trimestralmente para determinar su distribución a lo largo de los periodos de estudio. Cada periodo de estudio se dividió en cuatro: del 15 de marzo al 14 de junio, del 15 de junio al 14 de septiembre, del 15 de septiembre al 14 de diciembre y del 15 de diciembre al 14 de marzo.

Objetivo específico 3

Fuentes de datos y estrategia de búsqueda: los datos se obtuvieron mediante consulta directa y acceso por Internet a las siguientes bases de datos bibliográficas de ciencias de la salud: MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science y Cochrane Library. Para definir los términos de búsqueda, se consultó el tesauro de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y sus equivalentes en inglés (Medical Subject Headings, MESH) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Términos de búsqueda utilizados en la revisión sistemática para la base de datos MEDLINE. Estos términos se adaptaron a las distintas bases de datos consultadas.

Concepto	Términos de Búsqueda
Melanoma cutáneo	("Melanoma" [MeSH Terms] OR "melanoma*" [Title/Abstract]) AND ("Skin Neoplasms" [MeSH Terms] OR "Skin" [MeSH Terms] OR "skin neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Skin" [Title/Abstract] OR "cutan*" [Title/Abstract] OR "dermi*" [Title/Abstract] OR "derma*" [Title/Abstract] OR "epiderm*" [Title/Abstract])
Carcinoma de células escamosas cutáneo	("Carcinoma, Squamous Cell" [MeSH Terms] OR "Squamous Cell Carcinoma*" [Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma*" [Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma*" [Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma*" [Title/Abstract]) AND ("Skin Neoplasms" [MeSH Terms] OR "Skin" [MeSH Terms] OR "Skin Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Skin" [Title/Abstract] OR "Cutan*" [Title/Abstract] OR "Dermi*" [Title/Abstract] OR "Derma*" [Title/Abstract] OR "Epiderm*" [Title/Abstract])

Carcinoma de células basales cutáneo	("carcinoma, basal cell" [MeSH Terms] OR "basal cell carcinoma*" [Title/Abstract] OR "Rodent Ulcer" [Title/Abstract] OR "Epithelioma Basal Cell" [Title/Abstract] OR "basal cell epithelioma*" [Title/Abstract]) AND ("Skin Neoplasms" [MeSH Terms] OR "Skin" [MeSH Terms] OR "skin neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Skin" [Title/Abstract] OR "cutan*" [Title/Abstract] OR "dermi*" [Title/Abstract] OR "derma*" [Title/Abstract] OR "epiderm*" [Title/Abstract])
COVID-19	("SARS-CoV-2" [MeSH Terms] OR "COVID-19" [MeSH Terms] OR "Covid" [Title/Abstract] OR "2019-nCoV" [Title/Abstract] OR "Coronavirus" [Title/Abstract] OR "pandemic*" [Title/Abstract] OR "lockdown*" [Title/Abstract] OR "Wuhan" [Title/Abstract] OR "SARS" [Title/Abstract] OR "Quarantine" [MeSH Terms] OR "quarantine*" [Title/Abstract])

La ecuación de búsqueda final, para la base de datos MEDLINE fue: (cutaneous melanoma OR cutaneous squamous cell carcinoma OR cutaneous basal cell carcinoma) AND COVID-19, utilizando los filtros: “Humans” y “Adult: 19+ years”. Esta ecuación fue adaptada a las demás bases de datos.

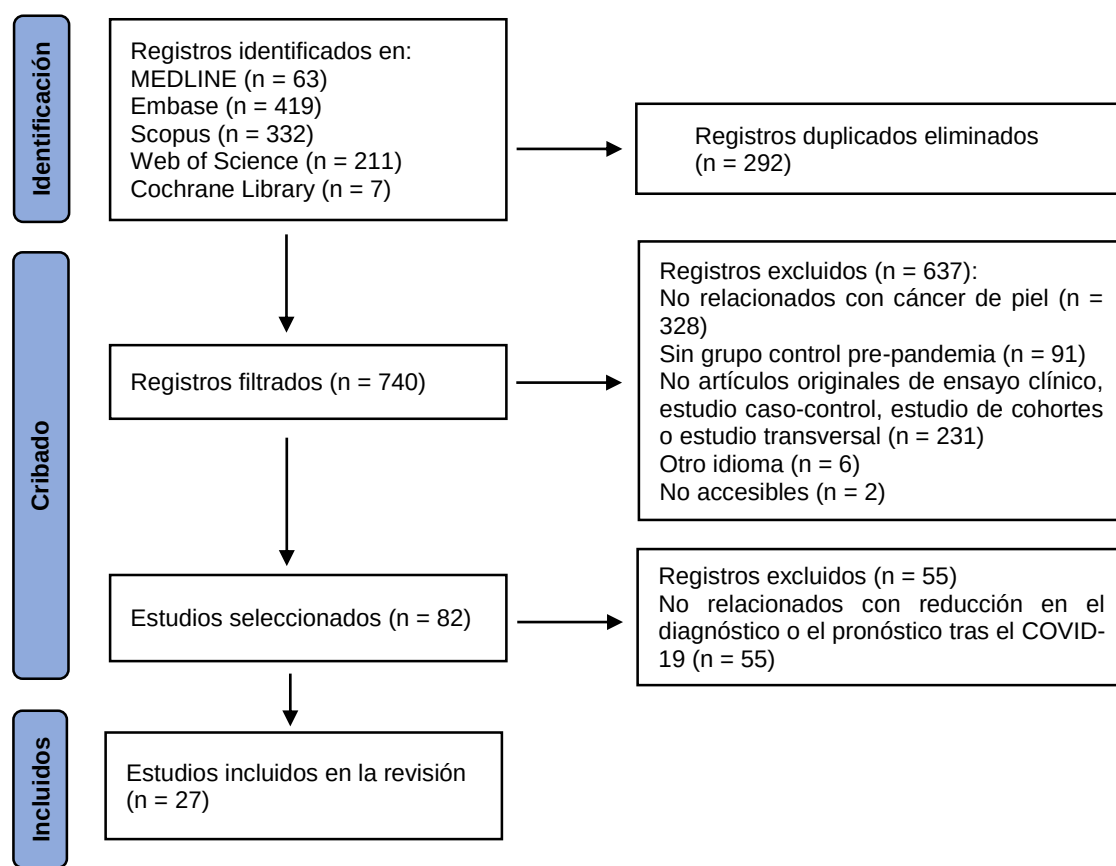
Criterios de inclusión (**Figura 4**):

- Artículo original sobre ensayo clínico, estudio de cohortes, estudio de casos y controles o estudio transversal.
- Estudio en el que se evalúe la reducción en el diagnóstico y/o pronóstico del cáncer de piel tras el inicio de la pandemia y se compare con el periodo prepandemia.
- Publicado en revistas revisadas por pares y escrito en inglés o español.

Criterios de exclusión:

- Revisiones, guías, protocolos, cartas, resúmenes de congresos, estudios no publicados, informes de casos y series de casos.

Figura 4. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión sistemática.



Calidad documental y estudio de sesgos: la calidad de los artículos seleccionados se evaluó críticamente mediante la herramienta de evaluación de la calidad de los *National Institutes of Health* para el riesgo de sesgo, que contiene 14 puntos de control que deben describirse durante la publicación de estos trabajos (69). Esta herramienta contiene 14 preguntas y para cada artículo seleccionado se asignará un punto por cada ítem presente (si no era aplicable, no se puntuará). Los estudios se clasificaron según su calidad en buenos (>9 criterios), aceptables (5-9 criterios) o pobres (<5 criterios).

Extracción de datos: Los artículos se clasificaron según las variables: primer autor, año de publicación, país, diseño del estudio, calidad del estudio, número de participantes, tipo de cáncer de piel estudiado y periodo enfocado para los resultados. Se estratificaron los datos según el tipo de cáncer de piel.

En los artículos en los que se estudiaba el melanoma se recogió: periodo de estudio antes de la pandemia, periodo de estudio después de la pandemia, número de tumores, edad, sexo, índice de Breslow, índice mitótico, valor T (del TNM) y estadificación del melanoma según el AJCC en su octava edición (9).

En los artículos que estudiaron CQ se recogió: periodo de estudio antes de la pandemia, periodo de estudio después de la pandemia, número de días incluidos en el periodo prepandémico, número de días incluidos en el periodo pandémico, tipo de tumor estudiado, número de tumores, edad, sexo, índice de Breslow y valor T (de la estadificación TNM) (9).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos, obteniendo medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas y porcentajes para las variables cualitativas, con el objetivo de mostrar las características de la muestra recogida. Para evaluar la normalidad de las variables se empleó el test de Shapiro-Wilk. Tras observar que las variables continuas incluidas no seguían una distribución normal, se realizó una comparación de las distintas variables empleando pruebas no paramétricas (test de Mann-Whitney). Para la comparación de las variables cualitativas se emplearon tablas de contingencia y se usó el test estadístico Ji-cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario. Se aceptaron como estadísticamente significativas aquellas diferencias que presentaron un valor $p < 0,05$. Para la realización del análisis estadístico se empleó el software IBM SPSS versión 28.

Respecto al objetivo 3, se realizaron meta-análisis si había datos disponibles en 3 o más artículos. De esta manera, se estimó el efecto a largo plazo de la pandemia de COVID-19 sobre el grosor de Breslow y la ulceración. En estudios que involucraban varios períodos pandémicos, los datos se combinaron en un solo período. Se utilizaron datos ponderados de los estudios, los cuales se presentaron en gráficos de bosque junto con sus intervalos de confianza del 95%. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó utilizando el estadístico Q de Cochrane y la medida I^2 . Se observó una alta heterogeneidad para el índice de Breslow y se utilizó un modelo de efectos aleatorios para calcular el resultado. En contraste, detectamos una baja heterogeneidad para la ulceración y se empleó un modelo de efectos fijos para calcular la odds ratio. Para evaluar el sesgo de publicación, se utilizaron gráficos de embudo. Se realizaron análisis de sensibilidad excluyendo estudios con alto riesgo de sesgo para evaluar cambios significativos en la heterogeneidad. El análisis de datos se llevó a cabo utilizando *Review Manager* versión 5.4 (Cochrane Collaboration, 2020).

Aspectos éticos

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de Hospital Universitario Virgen de las Nieves (código 1267-N-22).

RESULTADOS

Estudio 1

En este estudio se evaluaron las características epidemiológicas, clínicas y anatomopatológicas de los pacientes intervenidos de melanoma en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves un año antes de la declaración del confinamiento en España frente a los intervenidos de melanoma hasta un año después de la declaración del mismo. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo para comparar ambas series de pacientes. Los resultados fueron publicados en la revista *Journal of Clinical Medicine*, que cuenta con un factor de impacto de 3.0 en la categoría Medicina, General e Interna (SCI) (Q1, 58/325). En ellos se mostró que tras el confinamiento el número de melanomas intervenidos se ha reducido y que los melanomas intervenidos después de la declaración del confinamiento tienen peores datos pronósticos respecto a los intervenidos antes de la pandemia.

Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis and Prognosis of Melanoma

J. Clin. Med. 2022, 11(14), 4181

Antonio Martínez-López^{1,2,†}, Pablo Díaz-Calvillo^{1,†}, Carlos Cuenca-Barrales^{1,2}, Trinidad Montero-Vilchez¹, Manuel Sánchez-Díaz¹, Agustín Buendía-Eisman^{2,3}, Salvador Arias-Santiago^{1,2,3}

¹Dermatology Unit, Virgen de las Nieves University Hospital, 18014 Granada, Spain

²TECe19-Investigational and Translational Dermatology Research Group, Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS), 18012 Granada, Spain

³Department of Dermatology, University of Granada, 18011 Granada, Spain

†These authors contributed equally to this work.

Figures: 3.

Tables: 1.

Conflict of interest: The authors report no conflict of interest. This study has been approved by the Institutional Review Board of the Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Funding: This research received no external funding.

References: 34.

Acknowledgements: This paper is part of the PhD project of Pablo Díaz-Calvillo.

Corresponding author:

Antonio Martínez López

Email: antoniomartinezlopez@aol.com

Tel: +34958023465

Dermatology Department.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Avenida de las Fuerzas Armadas 2.

18014 Granada, Spain

Keywords: melanoma, COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic

Abstract

Background: Early detection of melanoma is one of the main diagnostic goals of dermatologists worldwide, due to the increasing incidence of the disease in our environment. However, the irruption of the SARS-CoV-2 pandemic has posed a challenge to global healthcare, forcing systems to focus their resources on the fight against COVID-19. Methods: Retrospective cohort study. The exposed cohort were patients diagnosed with melanoma in the year after the general confinement in Spain (15 March 2020) and the unexposed cohort were patients with melanoma diagnosed in the previous year. Results: 130 patients were included. No differences were observed between demographic characteristics in both cohorts. The mean Breslow of melanoma before the onset of the pandemic was 1.08, increasing to 2.65 in the year after the onset of the pandemic ($p < 0.001$). On the other hand, the percentage of melanomas in situ decreased from 38.96% to 16.98% in the year after the declaration of the state of alarm in Spain. Conclusions: The SARS-CoV-2 outbreak has led to a reduction in the early diagnosis of melanoma, with an increase in invasive melanomas with poor prognosis histological factors. This could lead to an increase in melanoma-related mortality in the coming years in our environment.

Introduction

The diagnosis and treatment of malignant tumor conditions is one of the main health care activities in the dermatology practice. A recent study carried out in the Spanish population estimates that 18.5% of dermatological diagnoses correspond to malignant tumors, placing malignant melanocytic lesions as the third cause of dermatological malignancies (1). The incidence of this tumor is progressively increasing from the middle of the last century to date. Thus, a recent European-based study has shown an increase of between 4 and 4.8% per year in the incidence rates of melanoma in Western countries over the last 70 years, thus reflecting the increase in the incidence of this neoplasm in our environment (2). In Spain, a meta-analysis published in 2016 showed an incidence rate of 8.76/100,000 person-years using all studies and 9.72/100,000 person-years including only the most recent studies. These rates, despite being lower than those of other European countries, also show a progressive increase in the incidence of melanoma in the last years in Spain (3). Both studies have shown an increasing mortality rate for melanoma in recent years, and it is expected that in our environment, unlike other European countries, this rate will continue to increase due to the progressive aging of the population and the worse biological behavior of melanoma in the elderly patient (3, 4).

In December 2019, in Wuhan (China), a new virus called severe acute coronavirus type-2 (SARS-CoV-2) causing COVID-19 disease appeared. This virus spread rapidly throughout the world and, to date, has produced more than 400 million cases and caused more than 4 million deaths worldwide (5). Several models have supported health system managers in predicting the impact of the pandemic in different periods, with a good correlation between expected and observed cases. Thus, models combining fuzzy logic with fractal theory have obtained up to 98% accuracy (6, 7). This disease has forced changes in the lifestyle of patients, as a result of the lockdown and quarantines imposed in the most affected countries (8, 9). In addition, these measures have also affected the different health systems, which have had to employ different strategies in order to maintain the diagnosis and follow-up of their patients. In dermatology, the use of teleconsultation and teledermatology (sometimes followed by teledermoscopy) has

been extended during the worst stages of the outbreak, making it possible to maintain non-face-to-face care activities while avoiding patient visits (10, 11).

However, despite the great usefulness of this tool for the early detection of skin tumors, its use is not free of the risk of underdiagnosing melanomas. For example, although teledermatology with teledermoscopy allows an accurate diagnosis of pigmented lesions, it is still less accurate than face-to-face dermatologic consultations, as it does not allow a complete body examination of patients. Moreover, whereas teledermatology allows health care to be provided in areas with a shortage of dermatologists, such as some rural areas, it requires the extension of certain technical means, such as high-speed Internet lines, dermoscopes and adapted cameras, which are not available in all centers. On the other hand, virtual consultations greatly reduce one of the essential activities of dermatologists, which is the communication of primary prevention and health promotion messages about the need for sun protection and knowledge of the warning signs of pigmented lesions so that the patient can detect a tumor lesion early (12-14). However, teledermatology also has important advantages from the point of view of diagnostic prioritization. Thus, it allows early diagnosis and treatment of melanomas referred by this route even in less than 24 h from the visualization of the images. Furthermore, it makes it easier to avoid unnecessary trips for follow-up consultations, as well as allowing the indication of complementary tests before the face-to-face consultation (11). In addition, a recent study has shown patient satisfaction with the use of this tool during the COVID-19 pandemic, highlighting the speed and efficiency in receiving a diagnosis (15).

Despite most dermatology departments having adapted to maintain the clinical and surgical care of patients with urgent and preferential dermatologic pathology, such as patients with melanoma and advanced non-melanoma skin cancer, from March 2020 to the end of that year, a reduction of between 16% and 77% in the number of consultations received by different dermatology departments worldwide has been observed (16-18). This reduction in consultations may be partly due to the perception that face-to-face dermatology consultations could be a vector of SARS-CoV-2 transmission (19). This may have led to a lower diagnosis of melanomas since the beginning of the pandemic. In addition, the delay in diagnosis may have led to an

increase in the number of large and/or advanced melanomas at the time of diagnosis compared with the situation prior to the outbreak of COVID-19 (**Figure 1**). With all this background, the aim of this study is to evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis, staging and prognosis of melanomas, comparing the data obtained in patients diagnosed with melanoma in the year after the onset of general confinement with those obtained in the same months of the previous year. On the other hand, the study wishes to evaluate whether this possible diagnostic delay could lead to a reduction in the survival of patients diagnosed with melanoma after the onset of the pandemic.

Figure 1. Clinical images of malignant melanoma diagnosed after the onset of the COVID-19 pandemic. (A) 81-year-old female patient with a 3.2, nonulcerated melanoma. (B) 65-year-old male patient with a 4.1, ulcerated melanoma. (C) 54-year-old female patient with a locally advanced melanoma.



Materials and Methods

A retrospective cohort study was performed collecting data on patients diagnosed with melanoma in the 12 months prior to the establishment of the first general confinement via alarm status in Spain (15 March 2020) and in the 12 months thereafter. The selection of this period is based on the fact that, after 15 March 2020, a general 8-week lockdown was imposed in Spain in which all non-essential activities were suppressed and most primary care centers were closed to provide support to patients with COVID-19, with the majority of consultations being carried out by telephone. In the remaining waves of the pandemic, these restrictions on health care access were not imposed. Data collection was performed in December 2021 using the database of the Melanoma Unit of our center. All patients included were diagnosed and followed up at the Melanoma Unit of the Hospital Universitario Virgen de las Nieves in Granada, Spain. The study was approved by the Ethical Committee of the Hospital Universitario Virgen de las Nieves. The inclusion criteria were, as follows:

- Adult patients diagnosed with melanoma through histological study in the established study periods.
- Complete staging through clinical evaluation, imaging tests and/or sentinel lymph node biopsy (in cases that were indicated following the AJCC 2018 indications).
- At least one follow-up visit at the Melanoma Unit of the Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Patients who did not meet these criteria were excluded from the study. Epidemiological data on age and sex, time of diagnosis (pre- or post- pandemic onset), histological data of melanoma (Breslow, ulceration, mitosis, microsatellite, lymphovascular invasion and perineural invasion), data on disease progression (development of lymph node, in-transit or systemic metastases), TNM staging and tumor staging were collected in all patients. In-transit metastases are defined as those melanoma metastases located between the primary tumor and the lymph drainage region. Perineural invasion was considered positive when tumors invading nerve fibers larger than 0.1 mm were observed.

A descriptive analysis of the data was performed, with means, medians, and standard deviations for quantitative variables and percentages for qualitative variables, in order to show the characteristics of the sample. On the other hand, to evaluate the possible reduction in 5- and 10-year survival of patients diagnosed with melanoma after the onset of the pandemic, an estimation of the survival was performed taking as a reference the data reflected in the AJCC 2018 guideline (20). To assess the normality of the variables, the Saphiro–Wilk test was used. After observing that the continuous variables included did not follow a normal distribution, a univariate analysis of the different variables was performed using nonparametric tests (Wilcoxon test). Those variables that had a relevant association with the date of melanoma diagnosis were included in a multivariate analysis. Contingency tables were used to compare the quantitative variables and the chi-square test or Fisher’s exact test was used when necessary. Moreover, a Kaplan-Meier analysis was conducted in order to evaluate the effect of the diagnosis period on the estimated 5-year and 10-year survival. Those differences that presented a p-value < 0.05 were accepted as statistically significant. JMP 14.1 software (SAS Institute, Cary, NC, USA) was used for the statistical analysis.

Results

130 patients were included, 77 were diagnosed with melanoma before the onset of the outbreak and 53 were diagnosed subsequently, representing an 18.46% reduction in annual melanoma diagnoses in the 12 months after the onset of confinement. No significant differences were observed in the age and sex of patients before and after the onset of the pandemic. Regarding the histological characteristics of melanoma (**Table 1**), the univariate analysis showed that the mean Breslow thickness of the patients prior to the onset of confinement was 1.08, increasing to 2.65 in the year after confinement ($p < 0.001$). Before the onset of the pandemic, 11.69% of melanomas were ulcerated, a poor prognostic feature that increased to 22.64% after the onset of confinement, although this difference did not reach statistical significance ($p = 0.098$). In relation to the presence of mitoses, the mean number of mitoses of the melanomas included prior to the pandemic was 1.40, a value that increased to 3.58 in the subsequent year ($p = 0.016$). No significant differences were observed with respect to the presence of microsatellites and lymphovascular invasion, although significant differences were observed in the presence of perineural invasion. Regarding tumor staging, before the onset of the pandemic 38.96% of melanomas were in situ, a percentage that decreased to 16.98% in the year after the onset of confinement ($p = 0.005$). On the other hand, the percentage of stage II and III melanomas in the year prior to confinement was 11.69% and 10.39%, respectively. The percentage of these stages one year after the declaration of the general lockdown was 22.64% and 20.75%, respectively. A multivariate analysis was conducted in order to observe the effect of the diagnosis period on the relevant variables noted in the univariate analysis. Multivariate analysis showed that patients diagnosed after the pandemic had a higher Breslow thickness (Log 1.505, $p = 0.031$) independently of the effect of the other variables.

Table 1. General characteristics of the melanoma patients before and after the onset of the SARS-CoV-2 pandemic. No differences were observed between age and sex in the two study groups. As shown in the table, patients diagnosed with melanoma after the onset of the pandemic had a higher Breslow, a higher number of mitoses and a higher percentage of patients presented with tumors with perineural invasion. There was also a trend in these patients to have more ulcerated tumors.

	Pre-Pandemic (n = 77)	Pandemic (n = 53)	p
Edad*	63,31 (1,88)	65,02 (2,27)	0,56
Sex (n)			0,16
M	43	23	
F	34	30	
Breslow	1,08 (0,28)	2,65 (0,34)	<0,001
Ulceration (n)			0,09
Yes	9	12	
No	68	41	
Mitoses*	1,40 (0,56)	3,58 (0,69)	0,016
Satellite lesions (n)			0,16
Yes	1	3	
No	76	50	
Lymphovascular invasion (n)			0,16
Yes	1	3	
No	76	50	
Perineural invasion (n)			0,03
Yes	0	3	
No	77	50	
Lymph node methastases (n)			0,42
Yes	8	8	
No	69	45	
In-transit methastases (n)			0,16
Yes	1	3	
No	76	50	
Systemic methastases (n)			0,79
Yes	1	1	
No	76	52	

Concerning the estimated 5- and 10-year survival of patients diagnosed before and after the pandemic (**Figure 2**), considering the tumor staging at diagnosis, there was a statistically significant worsening in the prognosis of patients diagnosed after March 2020. Thus, the estimated 5-year survival of the melanomas diagnosed after the lockdown could be decreased by 3%, with the estimated 10-year survival rate going from 94% to 89% before and after the onset of the pandemic, respectively. Kaplan Meier

analysis showed that the differences in 5-year and 10-year estimated survival were statistically significant ($p < 0.001$) (**Figure 3**).

Figure 2. 5-year (a) and 10-year (b) estimated survival according to AJCC 2018 staging system of the patients with malignant melanoma that were diagnosed before and after the onset of the SARS-CoV-2 pandemic. Considering tumor staging, a lower mid-term and long-term survival of patients diagnosed with melanoma after the onset of lockdown might be observed.

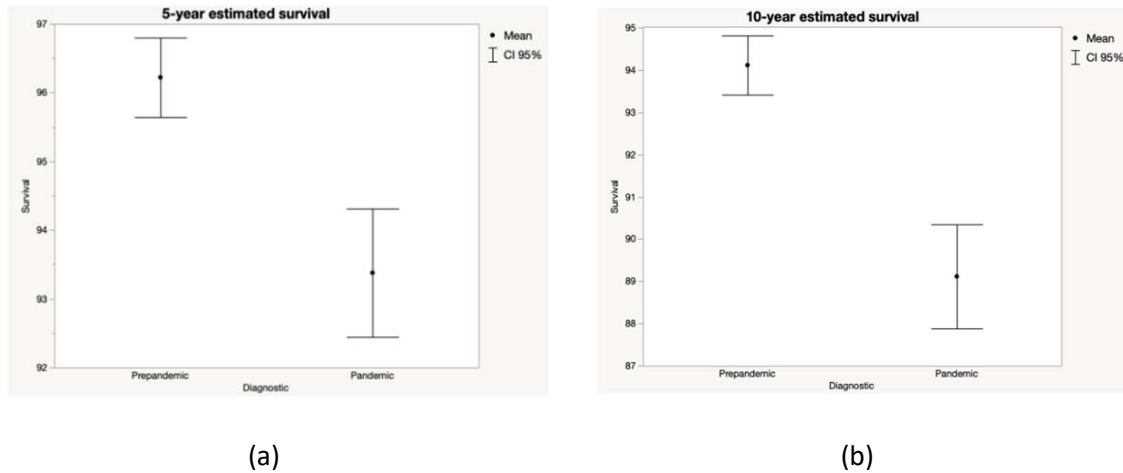
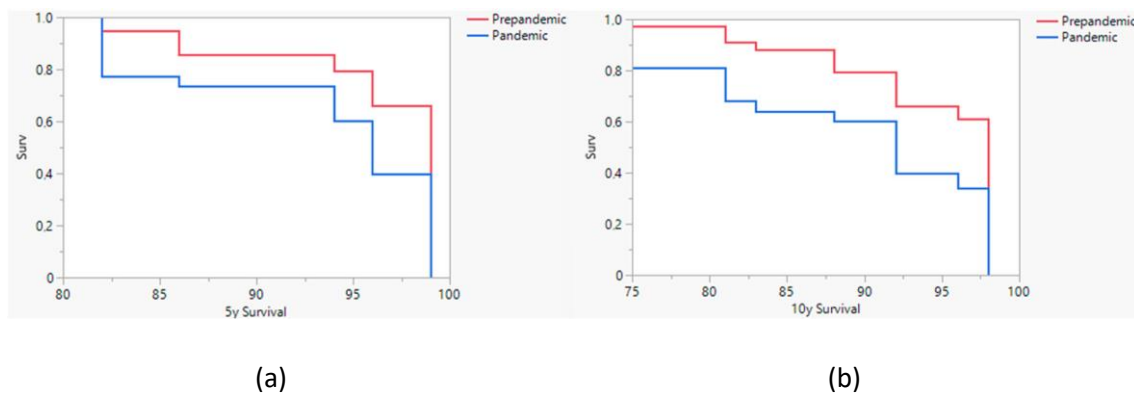


Figure 3. 5-year (a) and 10-year (b) Kaplan-Meier survival analysis. The estimated survival analysis showed worse estimated survival in patients diagnosed after the pandemic.



Discussion

In our study, we have observed an increase in the Breslow thickness of melanomas detected in our center the year after the declaration of general confinement in Spain regarding the previous year. In addition, we have noted an increase in certain characteristics of poor tumor prognosis such as the presence of mitosis, as well as a reduction in melanomas in situ and an increase in stage II and III melanomas with respect to the year prior to the onset of the pandemic.

The development of the SARS-CoV-2 pandemic has had a significant impact on both the diagnosis of new tumors and their prognosis (21). Several studies have shown a significant reduction in the diagnosis of new melanomas following the spread of COVID-19. A recent observational study performed in the Italian population showed a reduction in melanoma incidence in the period March–October 2020 compared to the same period in 2019 (28.7 vs. 32.8). This study also revealed that the main reduction in incidence occurred between the months of March and April 2020 (22). On the other hand, other studies have also reported a significant reduction in the incidence and diagnosis of new melanomas in 2020 over previous years, in line with the results obtained in our study (23–25). A possible explanation for this reduction in diagnoses may be due to patients' fear of consulting during the worst months of the pandemic and potentially spreading the disease to family members due to the close contact derived from a face-to-face medical consultation (26).

The presence of high-risk and poor prognostic factors for melanoma progression, such as Breslow thickness, ulceration, or number of mitoses, has also been affected by the SARS-CoV-2 pandemic. Different groups have published similar studies providing data on the impact of the pandemic on different clinical and pathologic melanoma characteristics. A recent Italian multicenter study evaluated melanomas excised within two months after the end of the lockdown, finding a higher Breslow thickness as well as a higher number of ulcerated melanomas and with a large number of mitoses, especially in melanomas excised in northern Italy (27). In our study, we have observed an increase in Breslow thickness in melanomas diagnosed in the year after general confinement relative to the previous year, as well as an increase in the number of mitoses and in the

percentage of ulcerated melanomas. The difference between our approach and the Italian study is that we wanted to evaluate a more extended period and to compare it with the same period of the previous year. A recent study carried out in the Austrian population has not observed differences in Breslow in the year after confinement, although statistically significant differences in the presence of ulceration have been observed (28). Other studies carried out in the Spanish and American populations have shown a significant increase in Breslow thickness after the onset of the pandemic. Both studies have also reported an increase in the diagnosis of thick melanomas. In addition, the American study has revealed an increase in the number of mitoses and satellites in the period studied after the declaration of the SARS-CoV-2 pandemic (29, 30). The possible difference between the data reported in different countries may be due to the non-uniform magnitude of the pandemic waves throughout the world, and the results may be influenced by the period analyzed in each series. Van Not et al., in a Dutch-based series, have reported a significant fluctuation of the observed/expected melanoma ratio during the pandemic waves (31). Late diagnosis of melanoma was also reflected in the worse tumor staging of patients diagnosed after the onset of the pandemic. The reduction in the percentage of in situ melanoma diagnosis and the increase in invasive melanoma diagnostic from March 2020 observed in our study is in agreement with what has been published by other authors (25, 29, 30).

This increase in poor prognostic factors for melanoma after the onset of the SARS-CoV-2 pandemic has led to a significant increase in the diagnosis of locoregionally advanced melanomas (stage III), either through diagnosis of a positive sentinel lymph node biopsy or through the diagnosis of lymph node metastases, in transit or satellites. Thus, in our study we have found a significant increase in melanomas diagnosed at stage III in the post-COVID period, results in line with those previously published by other authors (32).

Considering all these facts, a worse prognosis of melanoma patients diagnosed after the general confinements caused by the pandemic could be expected. In our study, we have observed a statistically significant reduction in the estimated 5- and 10-year survival of patients diagnosed after March 2020. A possible explanation for this may be due to the worsening of the histopathological characteristics of melanomas with the delay in their diagnosis and treatment. Thus, some Spanish authors have estimated a reduction in

survival at 5 years of 1.9% and at 10 years of 2.4% in those melanomas whose diagnosis is delayed by 3 months (33). In this line, a recent study estimates a 7% reduction in survival rates in patients with melanoma diagnosed after March 2020 (34). These results are only an initial estimation of the possible effect of the outbreak on the survival of patients with melanoma, and large global melanoma registries will have to show the real effect of the pandemic on long-term survival.

Our study is subject to several limitations. Firstly, those inherent to retrospective studies, in which there may be information not collected on patients seen during both periods. In addition, as this is a single-center study, the sample is limited, which may make it difficult to achieve statistical significance in some of the variables studied.

Conclusions

In this study, we have observed a significant reduction in the number of melanomas diagnosed in the year following the onset of general confinement due to the SARS-CoV-2 pandemic regarding the previous year. In addition, we have also noted an increase in poor prognostic factors in these patients, such as an increase in Breslow thickness, ulceration or the presence of advanced stages at diagnosis. All these facts show the effect that the pandemic has had on the decrease in the early diagnosis of melanoma, which could lead to a reduction in the long-term survival of patients diagnosed with melanoma. Multiple national and international series have been published with heterogeneous data but overall they seem to show worse histologic and prognostic characteristics of patients diagnosed with melanoma after the onset of the SARS-CoV-2 pandemic. Thus, systematic reviews and meta-analyses that comprehensively analyze the available data worldwide will be necessary.

References

1. Martin-Gorgojo A., Descalzo-Gallego M.A., Arias-Santiago S., Molina-Leyva A., Gilaberte Y., Fernandez-Crehuet P., Husein-ElAhmed H., Viera-Ramírez A., Fernández-Peñas P., Taberner R., et al. What Proportion of the Caseload at Dermatology Outpatient Clinics in Spain Do Skin Tumors Account for? Results from the DIADERM National Random Sampling Project. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112:632–639. doi: 10.1016/j.ad.2021.02.004.
2. Garbe C., Keim U., Gandini S., Amaral T., Katalinic A., Holleczek B., Martus P., Flatz L., Leiter U., Whiteman D. Epidemiology of cutaneous melanoma and keratinocyte cancer in white populations 1943–2036. *Eur. J. Cancer.* 2021;152:18–25. doi: 10.1016/j.ejca.2021.04.029.
3. Tejera-Vaquerizo A., Descalzo-Gallego M.A., Otero-Rivas M.M., Posada-Garcia C., Rodriguez-Pazos L., Pastushenko I., Marcos-Gragera R., García-Doval I. Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:318–328. doi: 10.1016/j.ad.2015.12.008.
4. Iglesias-Pena N., Paradela S., Tejera-Vaquerizo A., Boada A., Fonseca E. Cutaneous Melanoma in the Elderly: Review of a Growing Problem. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110:434–447. doi: 10.1016/j.ad.2018.11.009.
5. Hopkins J. CSSE Coronavirus COVID-19 Global Cases (Dashboard) [(accessed on 22 February 2022)]. Available online: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
6. Castillo O., Melin P. Forecasting of COVID-19 time series for countries in the world based on a hybrid approach combining the fractal dimension and fuzzy logic. *Chaos Solitons Fractals.* 2020;140:110242. doi: 10.1016/j.chaos.2020.110242.
7. Melin P., Monica J.C., Sanchez D., Castillo O. Multiple Ensemble Neural Network Models with Fuzzy Response Aggregation for Predicting COVID-19 Time Series: The Case of Mexico. *Healthcare.* 2020;8:181. doi: 10.3390/healthcare8020181.

8. Ferrante G., Camussi E., Piccinelli C., Senore C., Armaroli P., Ortale A., Garena F., Giordano L. Did social isolation during the SARS-CoV-2 epidemic have an impact on the lifestyles of citizens? *Epidemiol. Prev.* 2020;44((Suppl. S2)):353–362.
9. Zhang X., Oluyomi A., Woodard L., Raza S.A., Adel Fahmideh M., El-Mubasher O., Byun J., Han Y., Amos C.I., Badr H. Individual-Level Determinants of Lifestyle Behavioral Changes during COVID-19 Lockdown in the United States: Results of an Online Survey. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18:4364. doi: 10.3390/ijerph18084364.
10. Gupta R., Ibraheim M.K., Doan H.Q. Teledermatology in the wake of COVID-19: Advantages and challenges to continued care in a time of disarray. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83:168–169. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.080.
11. Pasquali P., Romero-Aguilera G., Moreno-Ramirez D. Teledermatology before, during, and after the COVID-19 pandemic. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112:324–329. doi: 10.1016/j.ad.2020.11.008.
12. Rustad A.M., Lio P.A. Pandemic Pressure: Teledermatology and Health Care Disparities. *J. Patient Exp.* 2021;8:2374373521996982. doi: 10.1177/2374373521996982.
13. Gorrepati P.L., Smith G.P. Analysis of availability, types, and implementation of teledermatology services during COVID-19. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83:958–959. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.022.
14. Aguilera J., de Galvez M.V., Aguilera P., de Troya M., Gilaberte Y., En representacion del Grupo Espanol de Fotobiologia de la A Recommendations on Sun Exposure and Photoprotection Following Easing of the COVID-19 Pandemic Lockdown: Spanish Photobiology Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venerology (3) *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111:799–801. doi: 10.1016/j.ad.2020.06.001.
15. Yeroushalmi S., Millan S.H., Nelson K., Sparks A., Friedman A.J. Patient Perceptions and Satisfaction with Teledermatology during the COVID-19 Pandemic: A Survey-Based Study. *J. Drugs Dermatol.* 2021;20:178–183. doi: 10.36849/JDD.5714.

16. Ho G., Blake S.C., Sheriff T., Daniel B.S., Murrell D.F. Impact of COVID-19 on inpatient dermatology consults in an Australian tertiary hospital. *Australas J. Dermatol.* 2021;62:427. doi: 10.1111/ajd.13649.
17. Kartal S.P., Celik G., Sendur N., Aytekin S., Serdaroglu S., Dogan B., Yazıcı A.C., Cicek D., Borlu M., Kacar N.G., et al. Multicenter study evaluating the impact of COVID-19 outbreak on dermatology outpatients in Turkey. *Dermatol. Ther.* 2020;33:e14485. doi: 10.1111/dth.14485.
18. Rogers M.C., Wallace M.M., Wheless L., Dewan A.K. Impact of the COVID-19 pandemic on inpatient dermatology consult patterns at a tertiary care hospital: A retrospective cohort study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021;84:156–158. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.060.
19. Temiz S.A., Dursun R., Daye M., Ataseven A. Evaluation of dermatology consultations in the era of COVID-19. *Dermatol. Ther.* 2020;33:e13642. doi: 10.1111/dth.13642.
20. Keung E.Z., Gershenwald J.E. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: Implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2018;18:775–784. doi: 10.1080/14737140.2018.1489246.
21. Morais S., Antunes L., Rodrigues J., Fontes F., Bento M.J., Lunet N. The impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on the diagnosis and treatment of cancer in Northern Portugal. *Eur. J. Cancer Prev.* 2021;31:204. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000686.
22. Gisondi P., Cazzaniga S., Di Leo S., Piaserico S., Bellinato F., Pizzolato M., Gatti A., Eccher A., Brunelli M., Saraggi D., et al. Impact of the COVID-19 pandemic on melanoma diagnosis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021;35:e714–e715. doi: 10.1111/jdv.17493.
23. Asai Y., Nguyen P., Hanna T.P. Impact of the COVID-19 pandemic on skin cancer diagnosis: A population-based study. *PLoS ONE.* 2021;16:e0248492. doi: 10.1371/journal.pone.0248492.

24. Javor S., Sola S., Chiodi S., Brunasso A.M.G., Massone C. COVID-19-related consequences on melanoma diagnoses from a local Italian registry in Genoa, Italy. *Int. J. Dermatol.* 2021;60:e336–e337. doi: 10.1111/ijd.15624.
25. Fernandez Canedo M.I., de Troya Martin M., Rivas Ruiz F. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the early diagnosis of melanoma. *Med. Clin.* 2021;156:356–357. doi: 10.1016/j.medcli.2020.12.011.
26. Tejera-Vaquerizo A., Paradela S., Toll A., Santos-Juanes J., Jaka A., López A., Cañueto J., Villegas-Romero I., Fernández-Pulido C., Perandones H., et al. Effects of COVID-19 Lockdown on Tumour Burden of Melanoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Acta Derm. Venereol.* 2021;101:adv00525. doi: 10.2340/00015555-3890.
27. Gualdi G., Porreca A., Amoruso G.F., Atzori L., Calzavara-Pinton P., De Tursi M., Di Buduo A., Di Marino P., Fabroncini G., Fantini F., et al. The Effect of the COVID-19 Lockdown on Melanoma Diagnosis in Italy. *Clin. Dermatol.* 2021;39:911–919. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.05.015.
28. Hoellwerth M., Kaiser A., Emberger M., Brandlmaier M., Laimer M., Egger A., Bauer J.W., Koelblinger P. COVID-19-Induced Reduction in Primary Melanoma Diagnoses: Experience from a Dermatopathology Referral Center. *J. Clin. Med.* 2021;10:4059. doi: 10.3390/jcm10184059.
29. Sarriugarte Aldecoa-Otalora J., Loidi Pascual L., Cordoba Iturriagagoitia A., Yanguas Bayona J.I. How Has the COVID-19 Pandemic and Lockdown Affected Breslow Thickness in Cutaneous Melanoma? *Actas Dermosifiliogr.* 2021;113:107–109. doi: 10.1016/j.ad.2021.05.008.
30. Van Not O.J., van Breeschoten J., van den Eertwegh A.J.M., Hilarius D.L., De Meza M.M., Haanen J.B., Blank C.U., Aarts M.J., van den Berkmortel F.W., de Groot J.W.B., et al. The unfavorable effects of COVID-19 on Dutch advanced melanoma care. *Int. J. Cancer.* 2022;150:816–824.
31. Shannon A.B., Sharon C.E., Straker R.J., 3rd, Miura J.T., Ming M.E., Chu E.Y., Karakousis G.C. The impact of the COVID-19 pandemic on the presentation status of

newly diagnosed melanoma: A single institution experience. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021;84:1096–1098. doi: 10.1016/j.jaad.2020.12.034.

32. Weston G.K., Jeong H.S., Mu E.W., Polsky D., Meehan S.A. Impact of COVID-19 on melanoma diagnosis. *Melanoma Res.* 2021;31:280–281. doi: 10.1097/CMR.0000000000000717.

33. Tejera-Vaquerizo A., Nagore E. Estimated effect of COVID-19 lockdown on melanoma thickness and prognosis: A rate of growth model. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34:e351–e353. doi: 10.1111/jdv.16555.

34. Guven D.C., Sahin T.K., Yildirim H.C., Cesmec E., Incesu F.G.G., Tahillioglu Y., Ucgul E., Aksun M.S., Gurbuz S.C., Aktepe O.H., et al. Newly diagnosed cancer and the COVID-19 pandemic: Tumour stage migration and higher early mortality. *BMJ Support. Palliat. Care.* 2021 doi: 10.1136/bmjspcare-2021-003301.

Estudio 2

En este estudio se evaluaron las características epidemiológicas, clínicas y anatomopatológicas, de los pacientes intervenidos de CCEc en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves un año antes de la declaración del confinamiento en España frente a los intervenidos de CCEc hasta un año después de la declaración del mismo. Se realizó un estudio transversal para comparar ambas series de pacientes. Los resultados fueron publicados en la revista *Actas Dermosifiliográficas*, que cuenta con un factor de impacto de 3.8 en la categoría de Dermatología (SCI) (Q1, 15/94). Con este trabajo se demostró que, aunque el número de CCEc intervenidos un año después del confinamiento no se redujo de forma significativa, el porcentaje de CCEc es mayor respecto a los CCEc intervenidos durante el mismo periodo antes de la pandemia.



Impact of COVID-19 pandemic on cutaneous squamous cell carcinoma: a single-centre study of epidemiologic, clinic and histopathological factors

Pablo Díaz-Calvillo^{1,2}

Manuel Sánchez-Díaz^{1,2}

Juan Ángel Rodríguez-Pozo^{1,2}

Virginia Martínez-Ruiz^{2,3}

Antonio Martínez-López^{1,2}

Salvador Arias-Santiago^{1,2,4}

¹Dermatology Unit, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain.

²TECe19-Investigational and Traslational Dermatology Research Group, Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS), Granada, Spain.

³Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, University of Granada, Granada, Spain.

⁴Department of Dermatology, University of Granada, Granada, Spain.

Figures: 3.

Tables: 1.

Conflict of interest: The authors report no conflict of interest. This study has been approved by the Institutional Review Board of the Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Funding: This research received no external funding.

References: 27.

Acknowledgements: This paper is part of the PhD project of Pablo Díaz-Calvillo.

Correspondence: Antonio Martínez López; Email: antoniomartinezlopez@aol.com; Tel: +34958023465. Dermatology Department. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avenida de las Fuerzas Armadas 2. 18014 Granada, Spain.

Keywords: COVID-19; Skin cancer; Squamous cell carcinoma

Abstract

Background: The COVID-19 pandemic may have adversely affected the early diagnosis of skin cancer.

Objective: To compare epidemiological, clinical and histopathological characteristics in patients undergoing cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) surgery before and after the beginning of the pandemic.

Material & Methods: We conducted a cross-sectional study including two case series: 1) patients operated on for SCC in the year after the first state of alarm in Spain (15 March 2020), and 2) patients with SCC operated on in the previous year. Epidemiological, clinical and histopathological variables, tumor stage and risk grade were collected.

Results: 248 patients were included (127 undergoing surgery before the pandemic and 121 after the pandemic). After the beginning of the pandemic, the percentage of high-risk SCC significantly increased from 35.3% to 46.2% ($p=0.011$). However, no significant differences were found in thickness, perineural invasion or metastases.

Conclusions: Although there has not been a significant reduction in the number of SCC operated on after the pandemic, there has been a significant increase in high-risk SCC. All this could lead to an increase in skin cancer mortality in the future.

Keywords: COVID-19; skin cancer; squamous cell carcinoma.

Introduction

One of the main healthcare activities in the practice of dermatology is the diagnosis and treatment of malignant tumors, like squamous cell carcinoma (SCC), which has seen increased incidence (1). There are certain factors that are related to the prognosis of SCC and whose presence defines SCC as high-risk SCC. These include clinical factors like size (>2 cm), location (lip, ear, temple), recurrence, neurological symptoms and immunosuppression. Histological high-risk factors encompass thickness (>6 mm), invasion beyond subcutaneous fat, poor cell differentiation, perineural invasion (>0.1 mm nerve fibres), lymphovascular invasion and high-risk histological types (adenosquamous, acantholytic, desmoplastic, spindle cell) (2). Delays in SCC surgery, over 18 months, associate with thicker, invasive tumors (3).

In December 2019, severe acute respiratory syndrome coronavirus type-2 (SARS-CoV-2) emerged in Wuhan, China, leading to over 762 million cases and more than 6.9 million deaths worldwide (4). COVID-19 pandemic has forced lifestyle changes in patients through confinements and quarantines in the most affected countries (5, 6). In dermatology, teleconsultation has become widespread during the worst moments of the pandemic. It has allowed non-face-to-face care to be maintained (7, 8). Being a very useful tool for the early detection of skin cancer, it does not provide a complete body examination and there is a risk of under-diagnosis (9-11).

The real effects of COVID-19 pandemic on early skin cancer diagnosis remain unclear. This study aims to compare epidemiological, clinical and histopathological aspects of patients who had SCC surgery one year before Spain lockdown declaration with those who underwent surgery during the same period after lockdown.

Patients and Methods

Study design

An observational, single-centre, cross-sectional study was conducted.

Study population

Our study population comprised those patients who underwent surgery for SCC in the dermatology department of the Hospital Universitario Virgen de las Nieves between 15 March 2020 and 15 March 2021. These patients were compared with those who were surgically treated for SCC during the same period between 2019 and 2020.

Inclusion criteria were: patients over 18 years of age diagnosed with SCC through histological study in the established study periods, complete staging through clinical assessment and/or imaging tests according to the 2018 AJCC staging system (12). Patients who did not meet these criteria were excluded from the study.

Data source

Data collection was based on the medical records of each patient and the anatomopathological reports of tumor biopsies.

Variables

Data were collected on age, sex, immunosuppression status, lesion location, time of diagnosis (pre-pandemic onset, post-pandemic onset), histopathological features of SCC (tumor thickness, tumor invasion, ulceration, histological type, degree of cell differentiation, lymphovascular invasion and perineural invasion), presence of distant metastases, TNM staging, tumor staging according to the 2018 AJCC staging system (12) and SCC degree of risk. Regarding the degree of risk, high-risk SCC were considered to be those in which a risk characteristic was present (2). Clinical high-risk factors include horizontal size greater than 2 cm, location on the lower lip, ear or temple, recurrent tumor, diameter growth rate greater than 4 mm per month (13), neurological symptoms (pain and paraesthesia, pruritus or motor paralysis) and immunosuppression (transplantation, haematological malignancy, chronic immunosuppressive therapy, HIV positive). High-risk factors related to tumor histology are tumor thickness greater than

6 mm, tumor invasion beyond the subcutaneous fat, poor degree of cell differentiation, perineural invasion (nerve fibres greater than 0.1 mm in diameter), lymphovascular invasion and high-risk histological variants (adenosquamous, acantholytic, desmoplastic and spindle cell).

The number of tumors operated on and the percentage of high-risk tumors were stratified on a quarterly basis to determine their distribution over the study periods. Each study period was divided into four: 15 March to 14 June, 15 June to 14 September, 15 September to 14 December and 15 December to 14 March.

The activity in the consulting room and operating theatre of our department was not interrupted during the pandemic.

Statistical analysis

A descriptive analysis of the data was performed. We obtained means and standard deviations for quantitative variables and percentages for qualitative variables, in order to show the characteristics of the sample collected. Contingency tables were used for the comparison of qualitative variables and the chi-square test or Fisher's exact test was used when necessary. Differences with a p-value <0.05 were accepted as statistically significant. IBM SPSS version 28 software was used for the statistical analysis.

Ethical aspects

This study was performed by collecting data from medical and anatomopathological reports, without interventions that could pose any risk to the patients. This study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitario Virgen de las Nieves (protocol code 1267-N-22).

Results

We studied 248 patients: 127 pre-pandemic and 121 post-pandemic, a 4.7% decrease (**Table 1**). Average age shifted from 79.3 to 76.5 post-pandemic ($p=0.046$). Males rose from 55.9% to 68.6% post-pandemic ($p=0.04$). Immunocompromised patients were 12.6% pre-pandemic and 18.2% post-pandemic.

Face and scalp were common sites, with the upper limb increasing post-pandemic. Thickness averaged 3.01 mm pre-pandemic and 3.27 mm post-pandemic ($p=0.49$). Excluding in situ SCC, it was 4.05 mm pre-pandemic and 4.27 mm post-pandemic ($p=0.61$). Invasive SCC were 74.4% pre-pandemic and 76.0% post-pandemic ($p=0.34$). No differences in ulceration, histological type, cell differentiation, perineural invasion or lymphovascular invasion were noted. No significant difference in distant metastases was found.

Regarding tumor staging T1 was 43.3% pre-pandemic and 43.8% post-pandemic. T2 and T3 were 12.0% and 14.2% pre-pandemic, changing to 7.4% and 24.0% post-pandemic, respectively. One post-pandemic T4 tumor was noted. Only one SCC N+ was found post-pandemic. Stage I was 44.1% pre-pandemic and 44.6% post-pandemic. Stages II and III were 10.2% and 14.2% pre-pandemic and 6.6% and 24.0% post-pandemic, respectively. One stage IV SCC post-pandemic was identified.

Regarding risk, high-risk SCC rise from 32.3% pre-pandemic to 45.4% post-pandemic ($p=0.011$).

Looking at the quarterly distribution of surgeries before the COVID-19 pandemic: 32 SCC surgeries between 15 March and 14 June, 32 between 15 June and 14 September, 39 between 15 September and 14 December and 24 between 15 December and 14 March (**Figure 1**). The percentage of high-risk SCC during these periods was 40.6%, 34.4%, 28.2% and 25.0%, respectively (**Figure 2**). After Spain general lockdown declaration, 15 SCC surgeries occurred between 15 March and 14 June, 29 between 15 June and 14 September, 30 between 15 September and 14 December and 47 between 15 December and 14 March. The percentage of high-risk tumors were 33.3%, 58.6%, 40.0% and 44.7%, respectively.

Figure 1. SCC surgeries before and after the pandemic.

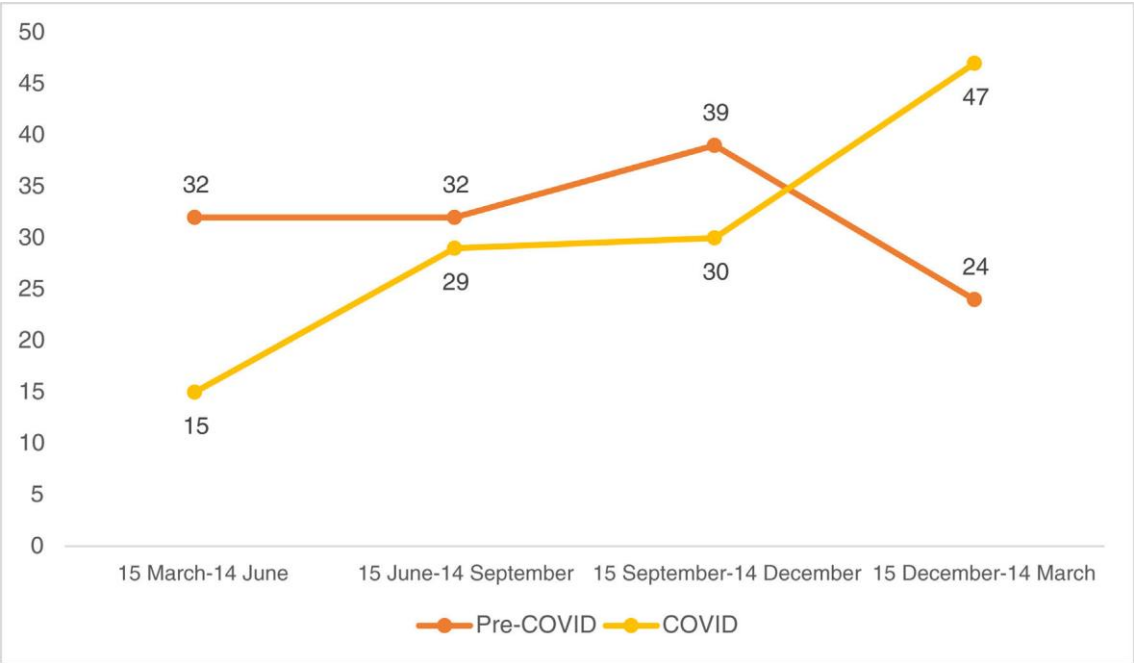
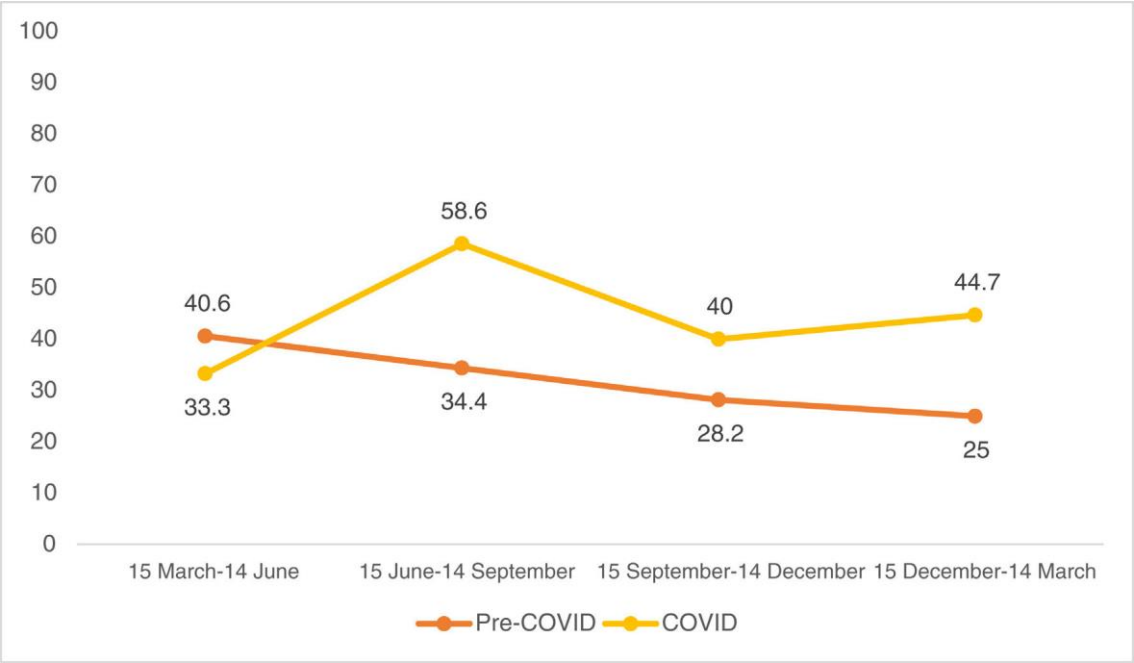


Figure 2. Percentage of high-risk SCC before and after the pandemic.



Discussion

During lockdown, medical visits and surgical activity were reduced to the bare minimum. In addition, fear of infection caused the general population to delay or even avoid seeking medical care (14). Thus, the SARS-CoV-2 pandemic has had a significant impact on both the diagnosis of new tumors and their prognosis (15-17).

In our sample, we found a 4.7% reduction in the number of SCC intervened after lockdown declaration. Most studies performed so far have focused on the first months after lockdown declaration and show a substantial reduction in the number of SCC interventions (14, 18). However, our study includes patients treated up to one year after the lockdown declaration in Spain. Additionally, unlike in other centres, the activity in the consulting room and operating theatre of our department was not interrupted at any time, with teleconsultation being promoted.

According to a recent study, during the months of confinement there was a significant decrease in diagnosed keratinocytic tumors compared to previous years. However, after the end of confinement there was an increase in the diagnosis of keratinocytic tumors (19). Another study conducted in Italy reports that more skin cancer surgeries were performed during the months of May to November 2020 than during the same period in 2019 (20). In our case, when breaking down the data quarterly, SCC surgeries decreased from 32 to 15 in the first quarter. The general lockdown period in Spain took place between 15 March and 21 June 2020. The vast majority of this period was collected in the first quarter of the COVID study period. Later, the numbers rose, with post-pandemic surgeries between 15 December and March 14 nearly doubling compared to the same pre-pandemic period. For this reason, we believe that in our sample no major differences were observed in the number of SCC surgeries before lockdown compared to those performed afterwards.

In a study carried out in our centre, we did observe differences in the reduction of melanoma surgery after the pandemic (21). The fact that we did not find large differences in the SCC surgeries could be due to the fact that these are more visually aggressive tumors. SCC are associated with greater episodes of bleeding and ulceration

and usually appear in exposed areas, whereas melanomas are often flat lesions that tend to go unnoticed for longer (22, 23).

Likewise, in our study we found a higher percentage of high-risk SCC after the pandemic. Several studies agree with this finding, although, as mentioned above, they focus on the first months of the pandemic. In a multicentre study carried out in Spain and focusing on the months of lockdown, the authors observed that the same number of large SCC (> 4 cm) underwent surgery during this time as in the 3 months prior to pandemic confinement (14). However, these large SCC accounted for a higher proportion of the tumors treated after lockdown, as the number of operations on tumors smaller than 4 cm was reduced. This may be due to the recommendations made by different organizations during the months when hospitals were most overcrowded. They recommended prioritizing more advanced tumors over lower-risk lesions for which intervention could be delayed (17, 24, 25).

In our study, including patients who underwent surgery beyond the first few months after confinement, we found a higher percentage of high-risk tumors after the pandemic, especially in the periods that followed the general lockdown. Quarterly stratification in our post-COVID sample suggests a delayed diagnosis. Patients who did not seek consultation in the initial months of the pandemic did so in subsequent months, as mentioned earlier. In this way, it is possible that treatment delay of low-risk lesions may have led to the appearance of any feature that transforms these into high-risk tumors (26, 27). Alternative explanations for the increase in high-risk tumors, such as the involvement of the virus itself or agents used in the treatment and prophylaxis of COVID-19 infection, there is currently insufficient evidence to support a significant impact of these factors on the rise in high-risk tumors.

Furthermore, we have not found significant differences in those variables that determine the degree of risk of SCC. This may be fundamentally due to a lack of statistical power, and makes it necessary to carry out more studies like ours to find out the real effects of the pandemic on SCC.

In the aforementioned study carried out at our centre, significant differences were found in terms of thickness or tumor stage of melanomas (21). The fact that no such

clear differences were found in patients with SCC in the risk variables may be due to a lower average growth rate of SCC compared to melanomas (13).

With all these facts, a worse prognosis can be expected for patients with SCC diagnosed after general confinements caused by the pandemic.

The main strength of our study is that we have described the effects of the pandemic on SCC up to one year after the declaration of general lockdown. Nevertheless, we are aware that the study is subject to several limitations. Firstly, being a single-centre study, the sample is limited and this could make it difficult to achieve statistical significance in some of the variables studied. On the other hand, as it is a retrospective study, it is possible that there is information not collected on the patients seen during both periods. Furthermore, given that this is a cross-sectional study, it is difficult to establish causal associations. Still, it is a good starting point for future prospective studies with longer follow-up times.

Conclusions

We observed no significant differences in the number of SCC surgeries after lockdown compared to the same period before lockdown. Nevertheless, we did find a significant increase in the number of high-risk SCC after the pandemic. Delayed diagnosis and treatment of SCC during lockdown may have led to an increase in the number of high-risk lesions afterwards. However, further studies are needed to understand the true effects of the pandemic on skin cancer.

References

1. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-Garcia C, Rodriguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:318-28.
2. Canueto J, Tejera-Vaquerizo A, Redondo P, Botella-Estrada R, Puig S, Sanmartin O. A review of terms used to define cutaneous squamous cell carcinoma with a poor prognosis. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111:281-90.
3. Renzi C, Mastroeni S, Mannooranparampil TJ, Passarelli F, Caggiati A, Potenza C, et al. Delay in diagnosis and treatment of squamous cell carcinoma of the skin. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:595-601.
4. World Health Organisation (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports, 2023. URL www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports (last accessed: 8 Sep 2023).
5. Ferrante G, Camussi E, Piccinelli C, Senore C, Armaroli P, Ortale A, et al. [Did social isolation during the SARS-CoV-2 epidemic have an impact on the lifestyles of citizens?]. *Epidemiol Prev*. 2020;44:353-62.
6. Zhang X, Oluyomi A, Woodard L, Raza SA, Adel Fahmideh M, El-Mubasher O, et al. Individual-Level Determinants of Lifestyle Behavioral Changes during COVID-19 Lockdown in the United States: Results of an Online Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18.
7. Gupta R, Ibraheim MK, Doan HQ. Teledermatology in the wake of COVID-19: Advantages and challenges to continued care in a time of disarray. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:168-9.
8. Pasquali P, Romero-Aguilera G, Moreno-Ramirez D. Teledermatology before, during, and after the COVID-19 pandemic. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112:324-9.
9. Aguilera J, de Galvez MV, Aguilera P, de Troya M, Gilaberte Y, en representacion del Grupo Espanol de Fotobiologia de la A. Recommendations on Sun Exposure and

Photoprotection Following Easing of the COVID-19 Pandemic Lockdown: Spanish Photobiology Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venerology (AEDV). *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111:799-801.

10. Gorrepati PL, Smith GP. Analysis of availability, types, and implementation of teledermatology services during COVID-19. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:958-9.

11. Rustad AM, Lio PA. Pandemic Pressure: Teledermatology and Health Care Disparities. *J Patient Exp*. 2021;8:2374373521996982.

12. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:93-9.

13. Canueto J, Martin-Vallejo J, Cardenoso-Alvarez E, Fernandez-Lopez E, Perez-Losada J, Roman-Curto C. Rapid growth rate is associated with poor prognosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43:876-82.

14. Tejera-Vaquerizo A, Paradelo S, Toll A, Santos-Juanes J, Jaka A, Lopez A, et al. Effects of COVID-19 Lockdown on Tumour Burden of Melanoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2021;101:adv00525.

15. Morais S, Antunes L, Rodrigues J, Fontes F, Bento MJ, Lunet N. The impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on the diagnosis and treatment of cancer in Northern Portugal. *Eur J Cancer Prev*. 2022;31:204-14.

16. Porcar Saura S, Martinez Casimiro L, Garcia Vazquez A, Pons Benavent M, Guillen-Climent S, Montesinos Villaescusa E. Successful outcome of psoriasis in a laryngeal cancer patient treated with ixekizumab, a possible beneficial treatment for both pathologies. *Dermatol Online J*. 2021;27.

17. Rashid S, Tsao H. Effect of the COVID-19 Pandemic on Delayed Skin Cancer Services. *Dermatol Clin*. 2021;39:627-37.

18. Andrew TW, Alrawi M, Lovat P. Reduction in skin cancer diagnoses in the UK during the COVID-19 pandemic. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46:145-6.

19. Slotman E, Schreuder K, Nijsten TEC, Wakkee M, Hollestein L, Mooyaart A, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on keratinocyte carcinoma in the Netherlands: Trends in diagnoses and magnitude of diagnostic delays. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:680-7.
20. Valenti M, Pavia G, Gargiulo L, Facheris P, Nucca O, Mancini L, et al. Impact of delay in follow-up due to COVID-19 pandemic on skin cancer progression: a real-life experience from an Italian hub hospital. *Int J Dermatol*. 2021;60:860-3.
21. Martinez-Lopez A, Diaz-Calvillo P, Cuenca-Barrales C, Montero-Vilchez T, Sanchez-Diaz M, Buendia-Eisman A, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Diagnosis and Prognosis of Melanoma. *J Clin Med*. 2022;11.
22. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *Lancet*. 2018;392:971-84.
23. 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.
24. Bartlett DL, Howe JR, Chang G, Crago A, Hogg M, Karakousis G, et al. Management of Cancer Surgery Cases During the COVID-19 Pandemic: Considerations. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:1717-20.
25. Baumann BC, MacArthur KM, Brewer JD, Mendenhall WM, Barker CA, Etkorn JR, et al. Management of primary skin cancer during a pandemic: Multidisciplinary recommendations. *Cancer*. 2020;126:3900-6.
26. Renzi C, Mastroeni S, Passarelli F, Mannooranparampil TJ, Caggiati A, Potenza C, et al. Factors associated with large cutaneous squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:404-11.
27. Tejera-Vaquerizo A, Canueto J, Toll A, Santos-Juanes J, Jaka A, Ferrandiz-Pulido C, et al. [Estimated Effect of COVID-19 Lockdown on Skin Tumor Size and Survival: An Exponential Growth Model]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111:629-38.

Table 1. Epidemiological factors, clinical and histopathological characteristics, staging and risk status of patients undergoing SCC surgery before and after the pandemic.

	Pre-pandemic, N (%)	Pandemic, N (%)	p
Age*	79.3 (10.6)	76.5 (10.8)	0.046
Sex			0.04
Male	71 (55.9)	83 (68.6)	
Female	56 (44.1)	38 (31.4)	
Immunosuppression			0.22
Yes	16 (12.6)	22 (18.2)	
No	111 (87.4)	99 (81.8)	
Location			0.09
Face	51 (40.2)	39 (32.2)	
Temple	8 (6.3)	8 (6.6)	
Scalp	22 (17.3)	19 (15.7)	
Ear	14 (11.0)	12 (9.9)	
Lower lip	3 (2.4)	6 (5.0)	
Trunk	8 (6.3)	9 (7.4)	
Upper limb	7 (5.5)	21 (17.4)	
Lower limb	14 (11.0)	7 (5.8)	
Tumor thickness*			0.49
Total	3,01 (3.16)	3,27 (3.18)	
Invasives+	4,05 (3.02)	4,27 (2.99)	0.61
Tumor invasion			0.34
In situ	30 (25.6)	27 (22.3)	
Invasive	87 (74.4)	92 (76.0)	
Unknown	0 (0.0)	2 (1.7)	
Ulceration			0.37
Yes	38 (29.9)	30 (24.8)	
No	89 (70.1)	91 (75.2)	
Histological type of risk			0.43
Yes	3 (2.4)	5 (4.1)	
No	124 (97.6)	116 (95.9)	
Differentiation**			0.48
Well	31 (32.0)	30 (31.6)	
Moderate	43 (44.3)	49 (51.6)	
Poor	18 (18.5)	15 (15.8)	
Unknown	5 (5.2)	1 (1.0)	
Linfovascular invasion			0.13
Yes	0 (0.0)	1 (0.8)	
No	116 (91.3)	116 (95.9)	
Unknown	11 (8.7)	4 (3.3)	
Perineural invasion			0.95
Yes	4 (3.1)	4 (3.3)	
No	110 (86.6)	114 (94.2)	
Unknown	13 (10.2)	3 (2.5)	
Distant metastases			0.31
Yes	0 (0.0)	1 (0.8)	
No	117 (92.1)	118 (97.5)	
Unknown	10 (7.9)	2 (1.7)	

T			
IS	30 (23.6)	27 (22.3)	0.68
1	55 (43.3)	53 (43.8)	0.66
2	14 (12.0)	9 (7.4)	0.25
3	18 (14.2)	29 (24.0)	0.08
4	0 (0.0)	1 (0.8)	0.32
Unknown	10 (7.9)	2 (1.7)	
N			0.32
0	117 (92.1)	118 (97.5)	
+	0 (0.0)	1 (0.8)	
Unknown	10 (7.9)	2 (1.7)	
M			0.32
0	117 (92.1)	118 (97.5)	
1	0 (0.0)	1 (0.8)	
Unknown	10 (7.9)	2 (1.7)	
Stage			
In situ	30 (23.6)	27 (22.3)	0.68
I	56 (44.1)	54 (44.6)	0.70
II	13 (10.2)	8 (6.6)	0.24
III	18 (14.2)	29 (24.0)	0.08
IV	0 (0.0)	1 (0.8)	0.32
Unknown	10 (7.9)	2 (1.7)	
High-risk SCC			0.011
Yes	41 (32.3)	55 (45.4)	
No	75 (59.1)	64 (52.9)	
Unknown	11 (8.7)	2 (1.7)	
TOTAL	127 (100)	121 (100)	

*Continuous variables are expressed as mean (standard deviation).

+Regardless of in situ SCC.

**In situ SCC have not been taken into account in the degree of cell differentiation.

Estudio 3

En esta revisión sistemática con meta-análisis se sintetizó la evidencia publicada acerca del impacto de la pandemia en el diagnóstico y el pronóstico del cáncer de piel. Los resultados fueron publicados en la revista *Acta Dermato-Venereologica*, que cuenta con un factor de impacto de 3.5 en la categoría Dermatología (SCI) (Q1, 20/94). En este estudio se revisaron 27 trabajos, incluyendo más de 373.000 casos de cáncer de piel, y sugiere que la pandemia ha provocado retrasos en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de piel, lo que implica peores datos pronósticos de los pacientes tras la pandemia.

Effects of COVID-19 pandemic on the diagnosis of melanoma and keratinocyte carcinomas: a systematic review and meta-analysis

P. Díaz-Calvillo^{1,2}, D. Muñoz-Barba^{1,2}, C. Ureña-Paniego^{1,2}, L. V. Maul³, S. Cerminara³, L. Kostner³, A. Martínez López^{1,2} and S. Arias-Santiago^{1,2,4}

¹Department of Dermatology, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain.

²Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, Spain.

³Department of Dermatology, University Hospital of Basel, Basel, Switzerland.

⁴Department of Dermatology, University of Granada, Granada, Spain.

Figures: 3.

Tables: 5.

Conflict of interest: The authors report no conflict of interest.

Funding: This research received no external funding.

References: 44.

Acknowledgements: This paper is part of the PhD project of Pablo Díaz-Calvillo.

Correspondence:

Antonio Martínez López

Email: antoniomartinezlopez@aol.com

Tel: +34958023465

Dermatology Department.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Avenida de las Fuerzas Armadas 2.

18014 Granada, Spain

Keywords: Melanoma; Squamous cell carcinoma; Basal cell carcinoma; COVID-19.

Abstract

Since December 2019, the COVID-19 pandemic has profoundly affected healthcare. The real effects of the COVID-19 pandemic on skin cancer still unclear, more than three years later. This study aims to summarise the pandemic's impact on skin cancer diagnosis and outcome. We conducted a systematic review and meta-analysis, selecting studies comparing skin cancer diagnosis and prognosis post-pandemic with pre-pandemic data. We reviewed 27 papers including 102263 melanomas and 271483 keratinocyte carcinomas (KC). During the initial pandemic months (January-July 2020), melanoma surgeries dropped by 29.7% and KC surgeries by 50.8%. Early pandemic tumours exhibited greater thickness and stage. In a long-term period beyond the initial months, melanoma surgeries decreased by 9.3%, KC by 16.6%. No significant differences were observed in the Breslow thickness of melanomas after the start of the pandemic (mean difference 0.06, 95% CI, -0.46, 0.58). Melanomas operated on post-pandemic onset had an increased risk of ulceration (odds ratio 1.35, 95% CI, 1.22-1.50). KC showed increased thickness and worsened stage post-pandemic. However, studies included were mostly retrospective and cross-sectional, reporting diverse data. Our review indicates that the pandemic likely caused delays in skin cancer diagnosis and treatment, potentially impacting patient outcomes.

Significance

The COVID-19 pandemic has disrupted global healthcare since December 2019, with uncertain long-term effects on skin cancer. Our study reviewing 27 research papers and over 373000 skin cancer cases found that from January to June 2020, melanoma surgeries decreased by 29.7%, and keratinocyte carcinomas (KC) surgeries by 50.8%. Tumours operated on during the pandemic's early months had increased thickness and stage. Even beyond this phase, melanoma surgeries remained down by 9.3%, and KC by 16.6%. The study suggests that the pandemic likely led to delays in skin cancer diagnosis and treatment, potentially affecting patient outcomes.

Introduction

In December 2019, severe acute respiratory syndrome coronavirus type-2 (SARS-CoV-2) emerged in Wuhan, China. This virus has spread globally and has produced over 770 million COVID-19 cases and 6.9 million deaths worldwide (1). In the most affected countries, governments imposed general confinements and COVID-19 forced lifestyle changes (2). These measures also affected healthcare systems, necessitating adaptations to maintain patient care, with a noticeable neglect of other diseases like skin cancer (3). Moreover, patients stopped consulting, primarily due to fear of infection (4).

Skin cancers are the most frequent tumours in humans, with an increasing incidence (5). Delays in diagnosis mean worse tumour stages, causing poorer survival rates and the need for more complex procedures, such as surgical flaps or grafts and adjuvant therapies (6, 7).

The true impact of the COVID-19 pandemic on skin cancer, over 3 years after its onset, remains unclear. Knowing these data could help to develop strategies to maintain early diagnosis in future confinements, potentially involving initiatives like teledermatology, improved triaging, or educational campaigns.

The aim of this study is to summarise the COVID-19 pandemic's impact on skin cancer diagnosis and outcome.

Methods

Design

A systematic review and meta-analysis were performed following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses checklist (8) (**Table SII**).

The study protocol was registered on PROSPERO:

www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42022369656.

Data sources and search strategy

Data were obtained from the following databases: MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, and Cochrane Library.

We used the following search terms: (melanoma OR squamous cell carcinoma OR basal cell carcinoma) AND COVID-19, using the filters: “Humans” and “Adults”.

For full search strategy for each database, see **Appendix S1**.

As our search strategy used index, some pertinent articles might not be included due to the indexing delay. To mitigate this, we supplemented the searches with manual screening. In addition, a supplementary search was carried out to lessen the possibility of publication bias by manually searching the reference lists of the articles that were selected for the review.

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion: original article of clinical trial, cohort study, case-control study, or cross-sectional study, assessing changes in skin cancer diagnosis and prognosis after the pandemic and comparing with the pre-pandemic period, published in peer-reviewed journals and written in English or Spanish.

Exclusion: reviews, guidelines, protocols, letters, conference abstracts, unpublished studies, case reports, and case series.

The selection of articles was carried out by PDC, DMB, and CUP. Discrepancies were resolved by consensus among all authors.

Documentary quality

To assess risk of bias, we used the National Institutes of Health quality assessment tool (9). This contains 14 questions and, for each article, 1 point was assigned for each present item (if not applicable, not scored), categorised as good (> 9 criteria), fair (5–9), or poor (< 5) (**Table S1**).

Data extraction

Duplicate records were refined using EndNote X9 (Clarivate Analytics, London, UK). The articles were classified according to the variables: first author, year of publication, country, design, quality of the study, number of participants, skin cancer type studied, and the periods focused on for outcomes. We then stratified the data according to skin cancer type. For melanoma studies, we collected: pre-pandemic study period, pandemic study period, number of days in each period, number of tumours, age, sex, Breslow thickness, mitotic index, T-value (from the TNM), and staging according to the American Joint Committee on Cancer, eighth edition (10). In articles studying keratinocyte carcinomas (KC) we collected: pre-pandemic study period, pandemic study period, number of days in each period, type of tumour studied, number of tumours, age, sex, invasion depth, and T-value (10). Data of interest that were not included in the articles were calculated based on the data reported in each paper.

Studies were stratified according to whether they assessed the short-term effects of the pandemic (focusing on the months of first confinements: March–July 2020) or the long-term ones (beyond the months of first confinements or assessing the period of confinement in addition to later periods). From the studies that compared various periods before the pandemic, we obtained the average for the different variables. The studies were ordered according to the number of days studied.

Statistical analysis

Meta-analyses were performed if 3 or more articles had available data. Thus, the long-term effect of the COVID-19 pandemic on Breslow thickness and ulceration were estimated. In studies involving several pandemic periods, the data were combined into a single period. We used weighted data from the studies, which were then presented in forest plots along with their 95% confidence intervals. The heterogeneity among the studies was evaluated using the Cochrane Q statistic and I² measure. We observed high heterogeneity for Breslow thickness and used a random effects model to calculate the outcome. In contrast, we detected low heterogeneity for ulceration and used a fixed effects model to calculate the odds ratio. To assess publication bias we used funnel plots (**Figs S1–S2**). Sensitivity analyses were performed by excluding studies with a high risk of bias to assess significantly changes in the heterogeneity. The data analysis was conducted using Review Manager version 5.4 (Cochrane Collaboration, 2020).

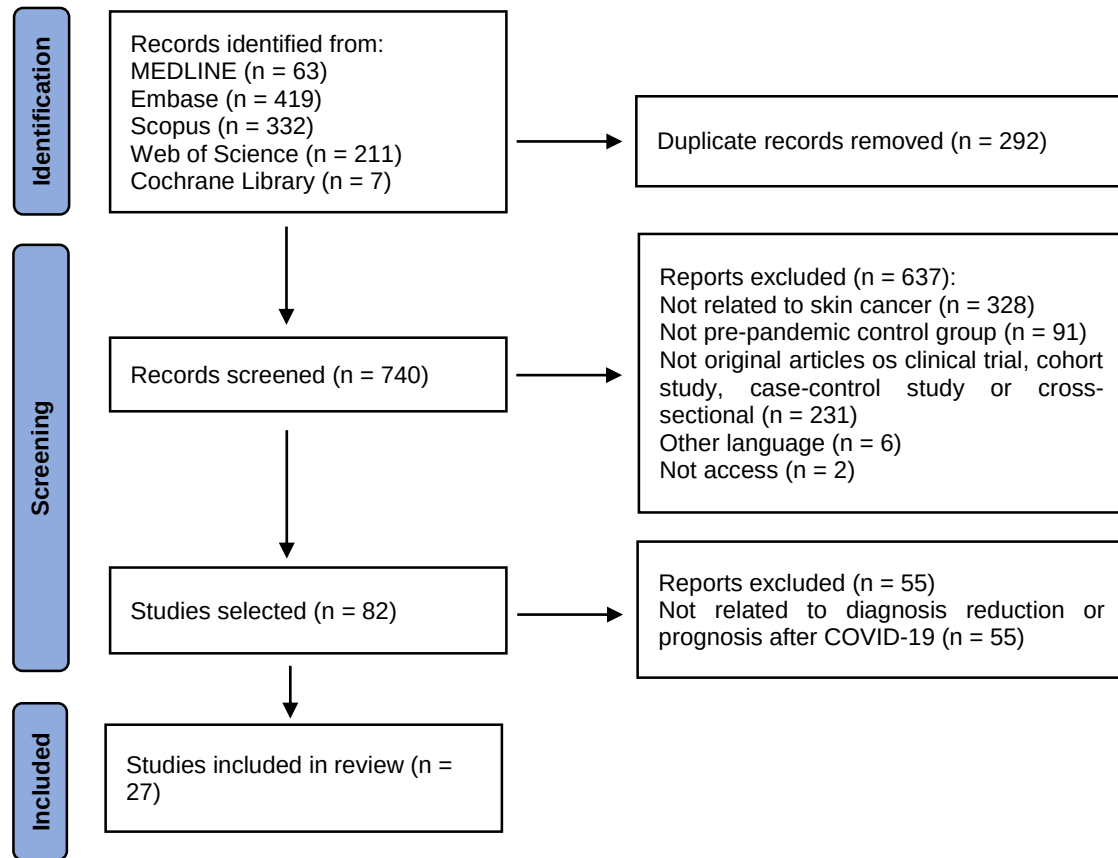
Results

We identified 1,032 papers across databases (**Fig. 1**). After removing duplicate entries, 740 papers remained. Following screening, 658 were excluded: 328 were unrelated to skin cancer, 91 lacked a pre-pandemic control group, 231 were not original articles from clinical trial, cohort, case-control, or cross-sectional studies, 6 were not in English or Spanish, and 2 were inaccessible. Another 55 were excluded because they did not investigate changes in diagnosis or prognosis after the pandemic. Ultimately, 27 papers were included (**Table 1**; 11–37).

Table 1. Study characteristics.

Study number	First author	Year of publication	Country	Study design	Quality	Participants	Tumour studied	Outcomes focused
1	Troesch (11)	2023	Switzerland, Germany, Austria, Italy	Cross-sectional	Fair	7865	Melanoma	Long term
2	Abed (12)	2022	Romania	Cohort	Fair	301	Melanoma	Long term
3	Davis (13)	2022	United States	Cohort	Fair	688	Melanoma	Long term
4	Hurley (14)	2022	Ireland	Cross-sectional	Fair	589	Melanoma	Long term
5	Jeremic (15)	2022	Serbia	Cross-sectional	Fair	393	Melanoma	Long term
6	Kleeman (16)	2022	Germany	Cross-sectional	Fair	242,985	Melanoma, KC	Long term
7	Kostner (17)	2022	Switzerland	Cohort	Fair	NR	Melanoma	Short term
8	Lamm (18)	2022	United States	Cross-sectional	Fair	112	Melanoma	Long term
9	Martínez-López (19)	2022	Spain	Cohort	Fair	130	Melanoma	Long term
10	Sangers (20)	2022	Netherlands	Cohort	Fair	89,266	Melanoma, KC	Short term, long term
11	Shahid (21)	2022	United Kingdom	Cross-sectional	Fair	174	KC	Long term
12	Silvia (22)	2022	Italy	Cross-sectional	Fair	214	KC	Long term
13	Slotman (23)	2022	Netherlands	Cross-sectional	Fair	49,040	KC	Short term
14	Ungureanu (24)	2022	Romania	Cohort	Fair	616	Melanoma	Long term
15	Anichini (25)	2021	Italy	Cross-sectional	Poor	5,542	Melanoma	Short term
16	Asai (26)	2021	Canada	Cohort	Fair	6,185	Melanoma, KC	Short term, long term
17	Berry (27)	2021	Australia	Cross-sectional	Poor	NR	Melanoma	Long term
18	Cocuz (28)	2021	Romania	Cross-sectional	Fair	246	Melanoma, KC	Long term
19	Ferrara (29)	2021	Italy	Cross-sectional	Poor	4,158	Melanoma, KC	Short term
20	Filoni (30)	2021	Italy	Cohort	Poor	130	Melanoma	Short term
21	Gualdi (31)	2021	Italy	Cohort	Fair	532	Melanoma	Short term
22	Güven (32)	2021	Turkey	Cross-sectional	Fair	25	Melanoma	Long term
23	Hamel (33)	2021	United States	Cross-sectional	Poor	594	KC	Short term
24	Hoellwerth (34)	2021	Austria	Cross-sectional	Fair	1,365	Melanoma	Short term, long term
25	Seretis (35)	2021	Greece	Cross-sectional	Fair	131	Melanoma, KC	Long term
26	Tejera-Vaquerizo (36)	2021	Spain	Cohort	Fair	1,758	Melanoma, KC	Short term
27	Valenti (37)	2021	Italy	Case-control	Fair	1,146	Melanoma, KC	Long term

KC: keratinocyte carcinoma.

Figure 1. Flow diagram of studies included in the review.

Concerning study design, 16 cross-sectional studies, 10 cohort studies, and 1 case-control study were included. Using the National Institutes of Health quality assessment tool, 5 studies had “poor” quality and 22 “fair” quality. The majority of studies ($n = 23$) were conducted in Europe, with Italy contributing the most ($n = 7$). Four studies were from North America and 1 was from Australia. In total, 373,746 tumours were included: 102,263 melanomas and 271,483 KC. Fifteen studies focused on melanoma, 4 on KC, and 8 included both types. Concerning outcomes, 8 studies focused on short-term outcomes, 16 on long-term outcomes, and 3 on both. Six studies included more than 2 study periods (20, 23, 27, 29, 31). Four studies had different durations for the pre-pandemic and pandemic groups (15, 17, 18, 20). The pandemic time of study varied from 28 days (34) to 731 days (12), and the pre-pandemic period from 28 days (34) to 1,141 days (15).

Short-term effects of COVID-19 on melanoma

Ten studies assessed the short-term effects of the pandemic on melanoma (**Table 2**; 17, 20, 25, 26, 29–31, 34, 36), encompassing 17,962 melanomas. Considering the 7 papers that studied the same number of days before and after the pandemic (25, 26, 29–31, 34, 36), 4,411 melanomas were treated before and 3,100 after the pandemic, a reduction of 29.7%.

Table 2. Short-term effects of COVID-19 pandemic on melanoma.

First author	Hoellwerth (34)			Asai (26)		Ferrara (29)		Sangers (20)	
Study period	Pre-pandemic		Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic
Dates of study period	16/03/2018–13/04/2018	16/03/2019–13/04/2019	16/03/2020–13/04/2020	11/03/2019–21/04/2019	09/03/2020–19/04/2020	11/03/2019–19/05/2019 + 12/03/2018–20/05/2018	09/03/2020–17/05/2020	01/01/2019–11/03/2020	12/03/2020–31/05/2020
Number of days in the study period	28	28	28	41	41	69	69	436	80
Number of melanomas	32	43	18	323	96	181	92	9,377	1037
Age, years, mean (SD)	60 ^a	63 ^a	62 ^a	64.54 (15.91)	65.44 (15.12)	NR	NR	62.8 (15.0)	61.5 (16.0)
Sex, % males/% females	56.3/43.7	41.9/58.1	55.6/44.4	52.9/46.1	59.4/40.6	NR	NR	50.2/49.8	47.7/52.3
Breslow index, mm, mean (SD)	0.69*	0.58*	0.76*	NR	NR	NR	NR	1.5 (0.02)	1.66 (0.067)
Ulceration, %	0.00	6.98	18.00	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Mitotic index, mean (SD)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Tis, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
T1, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	58.6	52.3
T2, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	17.8	18.9
T3, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	11.0	13.2
T4, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7.3	9.1
Stage 0, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Stage I, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Stage II, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Stage III, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Stage IV, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

First author	Filoni (31)		Anichini (25)		Tejera-Vaquerizo (36)		Gualdi (31)	Kostner (17)	
Study period	Pre-pandemic		Pre-pandemic		Pre-pandemic		Pre-pandemic	Pre-pandemic	
Dates of study period	23/02/2019–21/05/2019	23/02/2020–21/05/2020	01/02/2019–30/04/2019	01/02/2020–30/04/2020	14/03/2019–13/06/2019	14/03/2020–13/06/2020	01/05/2017–31/07/2017 + 01/05/2018–31/07/2019	01/05/2020–31/07/2020	01/02/2019–16/03/2020–22/06/2020
Number of days in the study period	87	88	89	90	91	91	93	93	409
Number of melanomas	66	64	3,156	2,386	352	207	295	237	NR
Age, years, mean (SD)	NR	NR	NR	NR	64.0 (16.4)	62.9 (16.7)	NR	NR	NR
Sex, % males/% females	NR	NR	NR	NR	44.3/55.7	57.5/42.5	NR	NR	NR
Breslow index, mm, mean (SD)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1.2 (0.6–2.6) 1.4 (0.7–3.0)
Ulceration, %	NR	NR	NR	NR	13.9	20	NR	NR	NR
Mitotic index, mean (SD)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Tis, %	NR	NR	NR	NR	34.9	29.0	NR	NR	NR
T1, %	NR	NR	NR	NR	31	26.6	NR	NR	NR
T2, %	NR	NR	NR	NR	12.2	14.5	NR	NR	NR
T3, %	NR	NR	NR	NR	11.6	11.6	NR	NR	NR
T4, %	NR	NR	NR	NR	10.2	18.4	NR	NR	NR
Stage 0, %	NR	NR	NR	NR	34.9	20.9	NR	NR	NR
Stage I, %	NR	NR	NR	NR	39.7	36.7	NR	NR	NR
Stage II, %	NR	NR	NR	NR	18.2	24.6	NR	NR	NR
Stage III, %	NR	NR	NR	NR	5.7	8.2	NR	NR	NR
Stage IV, %	NR	NR	NR	NR	1.7	1.4	NR	NR	NR

SD: standard deviation; NR: not reported; *median (range).

All 3 studies assessing Breslow thickness reported an increase after the pandemic (17, 20, 34). Two studies evaluated ulceration, revealing an increase in the percentage of ulcerated melanomas after the pandemic (34, 36).

Sangers et al. (20) and Tejera-Vaquerizo et al. (36) assessed the effects on TNM. In both studies T1 melanomas decreased, while T2, T3, and T4 melanomas increased. In situ

melanomas were only assessed by Tejera-Vaquerizo et al. (36), observing a reduction after the pandemic.

Long-term effects of COVID-19 pandemic on melanoma

The long-term effects of COVID-19 pandemic on melanoma were studied in 18 papers (**Table 3**; 11–20, 24, 26–28, 32, 34, 35, 37), involving 95,974 melanomas. Among studies that include the same number of days in periods studied before and after the pandemic (11–14, 16, 17, 19, 24, 26–28, 30, 32, 34, 35, 37), 40,305 patients underwent surgery before the pandemic and 36,541 afterwards, a decrease of 9.3%. The number of interventions declined in all of these studies, except for 3 of them (14, 35, 37). In the study with the longest time period studied (12), the drop was from 163 to 138, while the study with the shortest time period studied (35) had a higher number of melanomas operated on after the pandemic, from 22 to 25.

Table 3. Long-term effects of COVID-19 on melanoma.

First author	Seretis (35)		Berry (27)		Lamm (18)		Hurley (14)	
Study period	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic
Dates of study period	20/05/2019–20/09/2019	20/05/2020–20/09/2020	01/04/2017–31/08/2017, 01/04/2018–31/08/2018, 01/04/2019–31/08/2019	01/04/2020–31/08/2020	01/05/2019–30/04/2020	01/05/2020–30/09/2021	01/03/2019–31/12/2019	01/03/2020–31/12/2020
Number of days in the study period	123	123	153	153	366	153	306	306
Number of melanomas	22	25	NR	NR, 48% less than pre-pandemic period	51	61	277	312
Age, years, mean (SD)	66.23 (13.97)	63.64 (18.19)	NR	NR	61.3 (2.09)	63.0 (1.98)	68.5 (25–96) ^a	63.1 (24–91) ^a
Sex, % males/ % females	81.8/18.2	44.0/56.0	NR	NR	62.7/37.3	52.5/47.5	49.5/50.5	46.8/53.2
Breslow index, mm, mean (SD)	6.88 (2.10) ^b	1.31 (0.59) ^c	2.06	2.70	NR	NR	3.11 (3.65)	2.60 (3.16)
Ulceration, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	22.7	29.9
Mitotic index, mean (SD)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1.60 (3.95)	2.29 (4.98)
Tis, %	37.5 ^d	1.1 ^a	18.3	7.5	9.8	4.9	NR	NR
T1, %	12.5 ^d	55.6 ^a	NR	NR	43.1	26.2	NR	NR
T2, %	0.0 ^d	22.2 ^a	NR	NR	29.4	34.4	NR	NR
T3, %	0.0 ^d	11.1 ^a	NR	NR	9.8	19.7	NR	NR
T4, %	50.0 ^d	0.0 ^a	NR	NR	7.8	14.8	NR	NR
Stage 0, %	NR	NR	NR	NR	9.8	3.2	NR	NR
Stage I, %	NR	NR	NR	NR	41.2	27.9	NR	NR
Stage II, %	NR	NR	NR	NR	15.7	8.2	NR	NR
Stage III, %	NR	NR	NR	NR	2	11.5	NR	NR
Stage IV, %	NR	NR	NR	NR	3.8	0.0	5.78	3.21

First author	Cocuz (28)		Kleeman (16)		Jeremic (15)		Kostner (18)	
Study period	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic
Dates of study period	01/04/2019–29/02/2020	01/04/2020–28/02/2021	18/03/2019–17/03/2020	18/03/2020–17/03/2021	01/01/2017–14/03/2020	15/03/2020–31/03/2022	01/02/2019–16/03/2020	17/03/2020–30/04/2021
Number of days in the study period	335	334	366	365	1169	381	410	410
Number of melanomas	40	10	31,910	29,822	339	54	655	585
Age, years, mean (SD)	NR	NR	NR	NR	64.5 (15.8)	65.7 (15.3)	63.9 (15.3)	64.2 (15.2)
Sex, % males/ % females	NR	NR	NR	NR	55.8/44.2	55.6/44.4	60.6/39.4	58.8/41.2
Breslow index, mm, mean (SD)	2.06	2.70	NR	NR	1.80 (0.65–4.30) ^a	3.00 (1.50–5.30) ^a	2.23 (3.14)	2.23 (3.26)
Ulceration, %	NR	NR	NR	NR	33.7	44.2	21.2	20.6
Mitotic index, mean (SD)	NR	NR	NR	NR	2 (0–5) ^a	5 (1–12) ^a	NR	NR
Tis, %	NR	NR	9.80	7.94	NR	NR	NR	NR
T1, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
T2, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
T3, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
T4, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Stage 0, %	NR	NR	NR	NR	16.8	20.4	NR	NR
Stage I, %	NR	NR	NR	NR	30.4	14.8	54.7	58.2
Stage II, %	NR	NR	NR	NR	15.0	11.1	22.0	18.8
Stage III, %	NR	NR	NR	NR	15.0	24.1	17.4	20.4
Stage IV, %	NR	NR	NR	NR	22.7	29.6	5.8	2.6

First author	Sangers (20)		Valenti (37)		Davis (13)		Asai (26)	
Study period	Pre-pandemic	Pandemic (post-first lockdown)	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic
Dates of study period	01/01/2019–11/03/2020	01/06/2020–13/10/2020	18/05/2019–18/11/2019	18/05/2020–18/11/2020	01/08/2019–31/03/2020	01/05/2020–31/12/2020	7/01/2019–29/09/2019	6/01/2020–27/09/2020
Number of days in the study period	436	135	184	184	244	245	265	265
Number of melanomas	9,377	3,532	224	237	375	313	1,399	804
Age, years, mean (SD)	62.8 (15.0)	63.1 (15.0)	64.3	65.4	65.7	67	NR	NR
Sex, % males/ % females	50.2/49.8	48.9/51.1	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Breslow index, mm, mean (SD)	1.50 (0.02)	1.48 (0.03)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ulceration, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Mitotic index, mean (SD)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Tis, %	NR	NR	NR	NR	17.9	15.3	NR	NR
T1, %	58.6	58.1	NR	NR	55.8	42.8	NR	NR
T2, %	17.8	18.0	NR	NR	16.5	16.3	NR	NR
T3, %	11.0	11.4	NR	NR	7.2	9.6	NR	NR
T4, %	7.3	5.9	NR	NR	0.3	1.6	NR	NR
Stage 0, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Stage I, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Stage II, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Stage III, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Stage IV, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Table 3. Continued

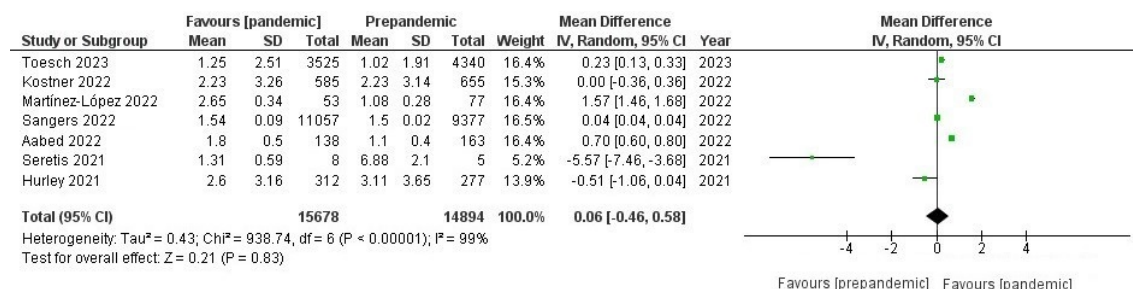
First author	Guven (32)		Martínez-López (19)		Ungureanu (24)	
Study period	Prepandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic
Dates of study period	01/03/2019–31/12/2019	01/03/2020–31/12/2020	15/03/2019–14/03/2020	15/03/2020–14/03/2021	01/03/2019–29/02/2020	01/03/2020–28/02/2021
Number of days in the study period	306	306	366	365	366	365
Number of melanomas	15	10	77	53	341	275
Age, years, mean (SD)	NR	NR	63.31 (1.88)	65.02 (2.27)	59	63
Sex, % males/ % females	NR	NR	44.2/55.8	43.4/56.6	48.1/51.9	50.2/49.8
Breslow index, mm, mean (SD)	NR	NR	1.08 (0.28)	2.65 (0.34)	1.37 (0.5–3.5) ^a	2.20 (0.70–5.11) ^a
Ulceration, %	NR	NR	11.7	22.6	32.8	40.7
Mitotic index, mean (SD)	NR	NR	1.40 (0.56)	3.58 (0.69)	3 (1–7) ^a	4 (1–10) ^a
Tis, %	NR	NR	NR	NR	17.3	14.2
T1, %	NR	NR	NR	NR	32.8	25.9
T2, %	NR	NR	NR	NR	13.5	12.8
T3, %	NR	NR	NR	NR	17.6	15.2
T4, %	NR	NR	NR	NR	18.4	30.2
Stage 0, %	NR	NR	39.0	17.0	NR	NR
Stage I, %	6.7	10.0	37.7	37.7	NR	NR
Stage II, %	26.7	10.0	11.7	22.6	NR	NR
Stage III, %	33.3	40.0	10.4	20.8	NR	NR
Stage IV, %	33.3	40.0	1.3	1.9	NR	NR

First author	Hoellwerth (35)				Troesch (11)		Aabed (12)		
Study period	Pre-pandemic	Pre-pandemic	Pandemic	Pandemic (second lockdown)	Pandemic (post-second lockdown)	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic
Dates of study period	2018	2019	2020	14/10/2020–27/04/2021	28/04/2021–22/07/2021	01/09/2018–16/03/2020 ^f	17/03/2020 ^f –31/08/2021	01/01/2018–31/12/2019	01/01/2020–31/12/2022
Number of days in the study period	365	365	366	225	146	563	549	730	731
Number of melanomas	428	505	432	4,049	2,439	4,340	3,525	163	138
Age, years, mean (SD)	61	60	63	64.2 (15.0)	63.5 (15.0)	62.3 (16.2)	63.4 (15.6)	58.1 (16.3)	58.8 (15.9)
Sex, % males/ % females	53.3/46.7	51.5/48.5	54.0/46.0	50.6/49.4	46.4/53.6	53.0/47.0	53.0/47.0	53.4/46.6	50.7/49.3
Breslow index, mm, mean (SD)	0.65	0.6	0.7	1.51 (0.04)	1.59 (0.05)	1.02 (1.91)	1.25 (2.51)	1.1 (0.4)	1.8 (0.5)
Ulceration, %	4.91	4.36	8.33	NR	NR	10.0	13.0	17.2	24.6
Mitotic index, mean (SD)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Tis, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3.7	2.2
T1, %	NR	NR	NR	59.0	58.2	NR	NR	19.0	9.4
T2, %	NR	NR	NR	16.0	18.7	NR	NR	30.1	20.3
T3, %	NR	NR	NR	10.3	9.2	NR	NR	44.2	56.5
T4, %	NR	NR	NR	7.6	8.0	NR	NR	3.1	11.6
Stage 0, %	NR	NR	NR	NR	NR	38.0	35.0	3.7	2.2
Stage I, %	NR	NR	NR	NR	NR	34.0	33.0	12.3	6.5
Stage II, %	NR	NR	NR	NR	NR	13.0	13.0	25.8	11.6
Stage III, %	NR	NR	NR	NR	NR	8.0	10.0	55.2	68.1
Stage IV, %	NR	NR	NR	NR	NR	6.0	8.0	3.1	11.6

SD: standard deviation; NR: not reported; ^amedian (range); ^b5 patients analysed; ^c8 patients analysed; ^d8 patients analysed; ^e9 patients analysed; ^fdifferent dates for the end of the pre-pandemic period, and therefore the start of the pandemic period, depending on the first confirmed case in each country included in the study.

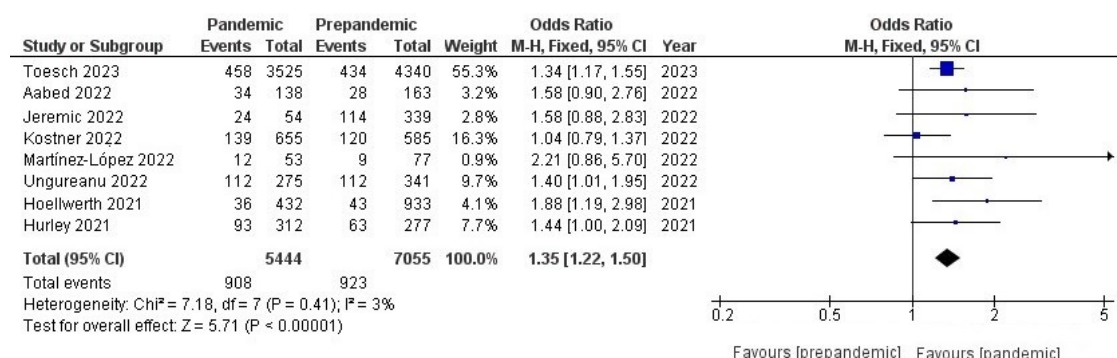
Nine studies evaluated the effects of the pandemic on Breslow thickness (11, 12, 14, 15, 19, 20, 24, 27, 34, 35). In most, Breslow thickness worsened, notably in Martínez-López et al. (19) (1.08 to 2.65) and Jeremic et al. (15) (1.80 to 3.00). Seretis et al. (35), Hurley et al. (14), and in the first post-confinement period of Sangers et al. (20), reported lower Breslow thickness after the pandemic. A meta-analysis of 6 studies found no significant differences between pre-pandemic and pandemic periods, with a mean difference of 0.06 (95% CI, –0.46, 0.58) (**Fig. 2**). Sensitivity analyses demonstrated that excluding studies with a high risk of bias reduced heterogeneity, suggesting that study quality may influence observed heterogeneity. However, excluding studies with small sample sizes did not significantly impact heterogeneity.

Fig. 2. Forest plot of Breslow thickness differences in papers studying long-term changes in melanoma



Regarding ulceration, 8 studies assessed it (11, 12, 14, 15, 17, 19, 24, 34). All showed an increase in ulcerated melanomas, particularly in Martínez-López et al. (19) (11.7 to 22.6) and Jeremic et al. (15) (33.7 to 44.2), but with the exception of Kostner et al. (17) (21.2 to 20.6). Meta-analysis revealed a higher risk of ulceration in pandemic melanomas, with an odds ratio of 1.35 (95% CI 1.22–1.50) (**Fig. 3**). Sensitivity analyses did not show significant affectation of the heterogeneity.

Fig. 3. Forest plot of ulceration in papers studying long-term changes in melanoma



Six studies evaluated T-value (12, 13, 18, 20, 24, 35). The percentage of in situ and T1 melanomas decreased after the pandemic, except for in situ melanomas in Jeremic et al. (15), and T1 in Seretis et al. (35), Guven et al. (32), and the fourth period of Sangers et al. (20) (which corresponds to the second period of confinement in the Netherlands). T2, T3, and T4 tumours increased in all cases, except for Sangers et al. (20). Regarding tumour staging, the percentage of advanced tumours (stage III and IV) increased. In Hurley et al. (14), the percentage of metastatic melanomas decreased after the pandemic and in Sangers et al. (20) the data varied according to the period studied after the pandemic.

Short-term effects of COVID-19 pandemic on keratinocyte carcinomas

A total of 96,313 tumours were analysed in 6 studies (**Table 4**; 20, 23, 26, 29, 33, 36). Six studies focused on squamous cell carcinoma (SCC), 2 focus on SCC and basal cell carcinoma (BCC) and 2 studies do not specify the tumour type. Among studies considering the same number of days before and after the pandemic (23, 26, 29, 33, 36), 39,407 tumours underwent surgery before and 19,389 afterwards, indicating a 50.8% reduction.

Table 4. Short term effects of COVID-19 pandemic on keratinocyte carcinomas

First author	Asai (26)		Hamel (34)				Ferrara (29)	
Study period	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic		Pandemic		Pre-pandemic	Pandemic
Dates of study period	11/03/2019–21/04/2019	09/03/2020–19/04/2020	11/01/2020–10/03/2020		11/03/2020–09/05/2020		11/03/2019–19/05/2019, 12/03/2018–20/05/2018	09/03/2020–17/05/2020
Number of days in the study period	41	41	59		59		69	69
Tumour studied	Not specified		SCC	BCC	SCC	BCC	Not specified	
Number of tumours	4,731	1,035	185	181	149	79	1,689	508
Age, years, mean (SD)	71.4 (13.6)	68.9 (13.0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sex, % males/ % females	54.75/45.25	60.58/39.42	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Breslow index, mm, mean (SD)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Tis, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
T1, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
T2, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
T3, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
T4, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

First author	Sangers (20)		Tejera-Vaquerizo (36)		Slotman (23)		
Study period	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic		Pandemic
Dates of study period	1/01/2019–11/03/2020	12/03/2020–31/05/2020	14/03/2019–13/06/2019	14/03/2020–13/06/2020	01/03/2017–31/05/2017, 01/03/2018–31/05/2018, 01/03/2019–31/05/2019		01/03/2020–31/05/2020
Number of days in the study period	436	80	91	91	92		92
Tumour studied	SCC		SCC		SCC	BCC	SCC
Number of tumours	31,654	4,175	770	429	6,017	25,834	4,272
Age, years, mean (SD)	76.8 (10.5)	76.4 (10.2)	79.8 (10.9)	79.0 (11.3)	NR	NR	NR
Sex, % males/ % females	57.5/47.5	58.6/41.4	67.53/33.47	63.64/36.36	NR	NR	NR
Breslow index, mm, mean (SD)	3.09 (2.05)	3.19 (2.03)	NR	NR	NR	NR	NR
Tis, %	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
T1, %	74.1	73.4	70.1	54.5	NR	NR	NR
T2, %	5.6	5.7	11.9	14.2	NR	NR	NR
T3, %	7.3	8.6	16.7	29.6	NR	NR	NR
T4, %	0.0	0.0	1.3	1.6	NR	NR	NR

SD: standard deviation; NR: Not reported; SCC: squamous cell carcinoma; BCC: basal cell carcinoma.

The invasion depth was only assessed in SCC in Sangers et al. (20). Sangers et al. (20) and Tejera-Vaquerizo et al. (36) considered the T-value, observing a decrease in the percentage of T1 tumours and an increase in the percentage of T2, T3, and T4 tumours after the pandemic.

Long-term effects of COVID-19 pandemic on keratinocyte carcinomas

A total of 247,263 tumours were analysed in 7 studies (**Table 5**; 16, 20–22, 28, 35, 37). Five studies focused on SCC, 1 focused on SCC and BCC and 3 do not specify the tumour type. Among studies considering an equal number of days before and after the

pandemic (16, 21–23, 28, 35, 37), 99,570 tumours underwent surgery before and 83,036 after the pandemic, indicating a 16.6% reduction.

Table V. Long-term effects of COVID-19 pandemic on keratinocyte carcinomas

First author	Shahid (21)		Silvia (22)		Seretis (35)		Valenti (38)	
Study period	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic
Dates of study period	01/10/2019–31/10/2019	01/10/2020–31/10/2020	01/12/2019–31/01/2020	01/12/2020–31/01/2021	20/05/2019–20/09/2019	20/05/2020–20/09/2020	18/05/2019–18/11/2019	18/05/2020–18/11/2020
Number of days in the study period	31	31	62	62	123	123	184	184
Tumour studied	SCC		Not specified		SCC		SCC	
Number of tumours	74	199	121	93	29	55	461	224
Age, years, mean (SD)	81.4 (9.3)	81.0 (9.5)	NR	NR	77.21 (11.58)	77.82 (10.40)	64.3	65.4
Sex, % males/ % females	58.73/41.27	72.73/27.27	NR	NR	72.41/27.59	72.73/27.27	51.79/48.21	56.96/43.03
Breslow index, mm, mean (SD)	NR	NR			NR	NR	NR	NR
Tis, %	NR	NR			NR	NR	NR	NR
T1, %	45.9	31.3			55.2	52.7	NR	NR
T2, %	52.7	61.5			31.0	34.5	NR	NR
T3, %	1.4	6.3			10.3	12.7	NR	NR
T4, %	0.0	1.0			3.4	0.0	NR	NR

First author	Cocuz (28)	
Study period	Pre-pandemic	Pandemic
Dates of study period	01/04/2019–29/02/2020	01/04/2020–28/02/2021
Number of days in the study period	335	334
Tumour studied	SCC	BCC
Number of tumours	39	11
Age, years, mean (SD)	NR	NR
Sex, % males/ % females	NR	NR
Breslow index, mm, mean (SD)	NR	NR
Tis, %	NR	NR
T1, %	NR	NR
T2, %	NR	NR
T3, %	NR	NR
T4, %	NR	NR

First author	Kleeman (16)		Sangers (20)			
Study period	Pre-pandemic	Pandemic	Pre-pandemic	Pandemic (post-first lockdown)	Pandemic (second lockdown)	Pandemic (post-second lockdown)
Dates of study period	18/03/2019–17/03/2020	18/03/2020–17/03/2021	01/01/2019–11/03/2020	01/06/2020–13/10/2020	14/10/2020–27/04/2021	28/04/2021–22/07/2021
Number of days in the study period	366	365	436	135	225	146
Tumour studied	Not specified	Not specified	SCC	SCC	SCC	SCC
Number of tumours	98734	82519	31654	11541	14930	6532
Age, years, mean (SD)	NR	NR	76.8 (10.5)	77.2 (10.2)	77.2 (10.3)	77.2 (10.0)
Sex, % males/ % females	58.4/41.2, 53.8/46.2*	58.9/41.1, 55.3/44.7*	57.5/42.5	56.4/43.6	58.2/41.8	56.8/43.2
Breslow index, mm, mean (SD)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Tis, %	3.8	3.4	NR	NR	NR	NR
T1, %	NR	NR	74.1	73.0	74.0	73.4
T2, %	NR	NR	5.6	5.6	6.2	6.2
T3, %	NR	NR	7.3	6.9	6.8	6.1
T4, %	NR	NR	0.0	0.0	0.1	0.0

SD: standard deviation; NR: not reported; SCC: squamous cell carcinoma; BCC: basal cell carcinoma; *sex reported for invasive tumours and non-invasive tumours.

Shahid et al. (21) reported an increase in median invasion depth after the pandemic. Conversely, in Sangers et al. (20), all post-pandemic values across different periods were lower compared with the median invasion depth in pre-pandemic SCC. Kleemann et al. (16) noted a decrease in the percentage of in situ KC, from 3.8% to 3.4%. No other study assessed changes in in situ tumours. T-value was evaluated in 3 studies, with Shahid et al. (21) and Seretis et al. (35) reporting a decrease in T1 SCC and an increase in T2, T3, or T4 tumours after the pandemic. However, in Sangers et al. (20) values were very similar pre-pandemic and in different pandemic periods. Valenti et al. (37) was the only one to assess the high-risk status of SCC, observing an increase from 1.1% to 5.0% after the pandemic.

Discussion

In the short term, skin tumour diagnoses notably decreased, especially during widespread lockdowns (38). KC showed more significant reductions than melanomas, likely because healthcare centres prioritised melanoma treatment (39).

Hospital saturation during peak pandemic periods, primarily focused on COVID-19 care, diverted resources from conditions like skin cancer (3). Conversely, patients' fear of consultation was proposed as a determinant in delayed skin cancer diagnosis. In Tejera-Vaquerizo et al. (36), focusing on the months of general confinement in Spain, fear of SARS-CoV-2 infection was reported as a predictor of SCC diameter in multivariate analysis. Two surveys on changes in melanoma treatment during the pandemic observed a low percentage of alterations, mostly by patient choice. Fear of SARS-CoV-2 and mental health problems, particularly anxiety disease, were reported as the main causes (4).

Other non-cutaneous tumours experienced a reduction in post-pandemic diagnoses, with even breast, colorectal, and prostate cancer screening programmes being affected. This has been linked to poorer prognostic data at diagnosis (40).

Following confinements, various studies reported an increase in skin tumour diagnoses compared with previous years (23, 34). Patients who did not consult during confinement delayed their consultation until after the confinement. However, in the long term, we have observed a decrease in the number of skin tumours diagnosed. A more significant reduction was seen in KC (16.6%), compared with melanomas (9.3%).

During the first pandemic months, we observed poorer invasion depth and staging data. Following recommendations to prioritise surgeries for tumours with poorer prognosis, those with better prognosis were possibly delayed until hospital saturation allowed for interventions. Consequently, there was a relative increase in tumours with higher invasion depth and worse stage. As reported by Tejera-Vaquerizo et al. (36), although the same number of SCC larger than 4 cm were operated on during the 3 months of confinement in Spain as in the 3 months before, these tumours accounted for a higher proportion of the total number of tumours operated on during confinement.

In the long term, we continue to observe worse prognostic data. Tumours with delayed diagnoses during confinement and those with treatment delayed in favour of tumours with a worse prognosis had a longer evolution time. Studies reported a median delay of 21 days from presentation to diagnosis for melanoma and 57 days for SCC (12, 21).

Time of tumour progression is a well-known factor associated with worse prognostic outcomes (41). A delay in melanoma diagnosis is associated with reduced survival rates and an increased demand for more intricate and less cost-effective procedures, including selective sentinel lymph node biopsy, positron emission tomography, or systemic treatment (12, 19, 42). Similarly, KC with an extended evolution time may need more complex surgical techniques with higher complication rates, such as flaps or skin grafts, or even other treatments like adjuvant radiotherapy or systemic therapies, although the impact on survival may not be as pronounced (7).

In papers studying both the short- and long-term effects of the pandemic, Hoellwerth et al. (34) found a 50% reduction in melanoma surgeries during the pandemic in an Austrian hospital and, in the long term, higher Breslow thickness and more ulcerated melanomas. Sangers et al. (20), conversely, noted more aggressive melanomas and SCC during the initial Dutch confinement, but no significant long-term pandemic impact, suggesting that slower-growing tumours' diagnoses were delayed, but not fast-growing ones. Two nationwide lockdowns were implemented in the Netherlands in 2020 and 2021 and routine care was downscaled. Furthermore, our meta-analysis showed no significant Breslow thickness worsening post-pandemic, unlike ulceration, possibly due to data heterogeneity across selected papers. As Martínez-López et al. (19) observed, ulceration correlates with higher Breslow thickness (43).

Regarding countries' strategies, lockdowns and restrictions led to a significant reduction in medical activities, including skin cancer screenings (44). Studies from Canada and Italy reported 70% and 50% reduction in melanoma diagnoses during strict lockdown, respectively, emphasizing the correlation between delayed diagnosis and poor prognosis (26, 29). However, other studies from Italy and the Netherlands showed prompt management of severe cases, maintaining continuity in healthcare services (20, 25, 30). Collateral damage from containment measures underscores the need for adaptable healthcare delivery. Therefore, screening and management of skin cancer

should persist with appropriate precautions during future pandemics. Notably, teleconsultation became wide-spread during the pandemic, proving useful in keeping patients in consultation and avoiding unnecessary travel. However, there is a risk of under-diagnosis, as total body examinations may be lost. Furthermore, providing health promotion and prevention information through teledermatology is challenging. The impact of teleconsultation on skin cancer prognosis during the pandemic remains unclear and warrants assessment in future research (45).

Strengths

The study contributes significantly to the literature by addressing a timely and relevant topic, investigating the impact of the COVID-19 pandemic on melanoma and KC outcomes. It is the first systematic review to analyse the impact of COVID-19 pandemic on skin cancer beyond melanoma, using real-world data and adding a meta-analysis. Overall, the study fills a gap in our understanding of the impact of the COVID-19 pandemic on skin cancer and provides useful insights for healthcare professionals and policymakers.

Limitations

The COVID-19 pandemic is an ongoing situation and there may not yet be sufficient long-term data available to fully assess its impact on skin cancer outcomes. The studies included in our review were conducted mainly in Europe and North America, limiting generalisations, as no studies from Asia, South America, or Africa were included. Moreover, the varied implementation of pandemic measures across regions hinders comparisons across studies.

Most of the studies we included are retrospective and with a cross-sectional design, impacting their level of evidence. Additionally, none of the studies reached the “good” category in our quality assessment. Experimental studies to determine the real effects of the pandemic on skin cancer would not be possible, and skin cancer outcomes can be influenced by various factors, making it challenging to separate the effects of the pandemic from other variables, such as patient age, tumour stage, and comorbidities. Heterogeneity in variables and in study periods limits comparability across studies.

Furthermore, combining BCC and SCC in the analysis might introduce limitations. BCC typically exhibits a slower growth rate, rarely metastasizes and may not have been significantly impacted by the pandemic. Finally, we acknowledge that many studies in the literature were excluded from our review, particularly letters to the editor, which may limit the assessment of methodology and quality of evidence.

In conclusion, our review indicates that the COVID-19 pandemic has had a significant impact on skin cancer outcomes. Despite limitations in the reviewed studies, they provide valuable insights into the effects of the pandemic on skin cancer. The results suggest that the pandemic may have led to delays in skin cancer diagnosis and treatment, which may ultimately affect patient outcomes. However, further research is needed to fully understand the long-term effects of the pandemic on skin cancer outcomes and to identify strategies for mitigating its impact.

References

1. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. 2023. [cited 2023 17 Sep]. Available from: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports.
2. Ferrante G, Camussi E, Piccinelli C, Senore C, Armaroli P, Ortale A, et al.. Did social isolation during the SARS-CoV-2 epidemic have an impact on the lifestyles of citizens? *Epidemiol Prev* 2020; 44: 353–362.
3. Rogers MC, Wallace MM, Wheless L, Dewan AK. Impact of the COVID-19 pandemic on inpatient dermatology consult patterns at a tertiary care hospital: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84: 156–158.
4. Teuscher M, Diehl K, Schaarschmidt ML, Weilandt J, Sasama B, Ohletz J, et al.. Effects of the COVID-19 pandemic on care of melanoma patients in Berlin, Germany: the Mela-COVID survey. *Eur J Dermatol* 2022; 31: 521–529.
5. Aggarwal P, Knabel P, Fleischer Jr, AB. United States burden of melanoma and non-melanoma skin cancer from 1990 to 2019. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85: 388–395.
6. Garbe C, Keim U, Amaral T, Berking C, Eigentler TK, Flatz L, et al.. Prognosis of patients with primary melanoma stage I and II according to American Joint Committee on Cancer Version 8 validated in two independent cohorts: implications for adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2022; 40: 3741–3749.
7. Renzi C, Mastroeni S, Passarelli F, Mannooranparampil TJ, Caggiati A, Potenza C, et al.. Factors associated with large cutaneous squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 404–411.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al.. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71.
9. Tools., T.N.I.o.H.S.Q.A . Quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies. 2020. [cited 2023 1 April]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>.

10. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al.. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 93–99.
11. Troesch A, Hoellwerth M, Forchhammer S, Del Regno L, Lodde G, Turko P, et al.. The impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of cutaneous melanomas: a retrospective cohort study from five European skin cancer reference centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023; 37: 922–931.
12. Aabed H, Bloanca V, Crainiceanu Z, Bratosin F, Citu C, Diaconu MM, et al.. The impact of SARS-CoV-2 pandemic on patients with malignant melanoma at a Romanian Academic Center: a four-year retrospective analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 8499.
13. Davis CH, Ho J, Greco SH, Koshenkov VP, Vidri RJ, Farma JM, et al.. COVID-19 is affecting the presentation and treatment of melanoma patients in the northeastern United States. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 1629–1635.
14. Hurley CM, Wrafter L, Dhannoon A, Regan H, Regan PJ. Optimising the management of malignant melanoma during COVID-19. *JPRAS Open* 2022; 31: 72–75.
15. Jeremic J, Sudecki B, Radenovic K, Mihaljevic J, Radosavljevic I, Jovanovic M, et al.. Impact of the COVID-19 pandemic on melanoma diagnosis: increased Breslow thickness in primary melanomas: a single center experience. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 16806.
16. Kleemann J, Meissner M, Özistanbullu D, Balaban Ü, Old O, Kippenberger S, et al.. Impact of the Covid-19 pandemic on melanoma and non-melanoma skin cancer inpatient treatment in Germany: a nationwide analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36: 1766–1773.
17. Kostner L, Cerminara SE, Pamplona GSP, Maul JT, Dummer R, Ramelyte E, et al.. Effects of COVID-19 lockdown on melanoma diagnosis in Switzerland: increased tumor thickness in elderly females and shift towards stage IV melanoma during lockdown. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 2360.

18. Lamm R, Lyons W, So W, Willis AI. Advanced-stage melanoma at presentation following the peak of the pandemic: a COVID-19 cancer canary in a coal mine. *World J Surg* 2022; 46: 1820–1825.
19. Martinez-Lopez A, Diaz-Calvillo P, Cuenca-Barrales C, Montero-Vilchez T, Sanchez-Diaz M, Buendia-Eisman A, et al.. Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis and prognosis of melanoma. *J Clin Med* 2022; 11: 4181.
20. Sangers TE, Wakkee M, Kramer-Noels EC, Nijsten T, Louwman MWJ, Jaspars EH, et al.. Limited impact of COVID-19-related diagnostic delay on cutaneous melanoma and squamous cell carcinoma tumour characteristics: a nationwide pathology registry analysis. *Br J Dermatol* 2022; 187: 196–202.
21. Shahid S, Gao J, Corriero AC, Roszpopa J, Miranda BH. A study of the effects of delayed patient presentation on cutaneous SCC progression. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2022; 75: 722–729.
22. Silvia C, Denis C, Mario C, Luigi V, Federico T, Marcello C. Impact of COVID-19 pandemic on non-melanoma skin cancer's tumor burden and care: a multi-center study based in northern Italy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2022; 75: 3616–3621.
23. Slotman E, Schreuder K, Nijsten TEC, Wakkee M, Hollestein L, Mooyaart A, et al.. The impact of the COVID-19 pandemic on keratinocyte carcinoma in the Netherlands: trends in diagnoses and magnitude of diagnostic delays. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36: 680–687.
24. Ungureanu L, Apostu AP, Vesa SC, Caseriu AE, Fratila S, Iancu G, et al.. Impact of the COVID-19 pandemic on melanoma diagnosis in Romania: data from two university centers. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 15129.
25. Anichini A, Asero S, Bersanelli M, Caracò C, De Giorgi V, Di Giacomo AM, et al.. The effect of COVID-19 emergency in the management of melanoma in Italy. *Dermatol Reports* 2021; 13: 8972.
26. Asai Y, Nguyen P, Hanna TP. Impact of the COVID-19 pandemic on skin cancer diagnosis: a population-based study. *PLoS One* 2021; 16: e0248492.

27. Berry W, Tan K, Haydon A, Shackleton M, Mar VJ. Reduced melanoma referrals during COVID-19 lockdown. *Aust J Gen Pract* 2021; 50.
28. Cocuz IG, Cocuz ME, Niculescu R, Şincu MC, Tinca AC, Sabău AH, et al.. The impact of and adaptations due to the COVID-19 pandemic on the histopathological diagnosis of skin pathologies, including non-melanocyte and melanoma skin cancers: a single-center study in Romania. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57: 533.
29. Ferrara G, De Vincentiis L, Ambrosini-Spaltro A, Barbareschi M, Bertolini V, Contato E, et al.. Cancer diagnostic delay in northern and central Italy during the 2020 lockdown due to the coronavirus disease 2019 pandemic. *Am J Clin Pathol* 2021; 155: 64–68.
30. Filoni A, Del Fiore P, Cappellesso R, Dall’Olmo L, Salimian N, Spina R, et al.. Management of melanoma patients during COVID-19 pandemic in an Italian skin unit. *Dermatol Ther* 2021; 34: e14908.
31. Gualdi G, Porreca A, Amoruso GF, Atzori L, Calzavara-Pinton P, De Tursi M, et al.. The effect of the COVID-19 lockdown on melanoma diagnosis in Italy. *Clin Dermatol* 2021; 39: 911–919.
32. Guven DC, Sahin TK, Yildirim HC, Cesmeci E, Incesu FGG, Tahillioglu Y, et al.. Newly diagnosed cancer and the COVID-19 pandemic: tumour stage migration and higher early mortality. *BMJ Support Palliat Care* 2021. Oct 28 (Online ahead of print).
33. Hamel R, Pollard B, Council ML. Impact of COVID-19 on dermatologic surgery: experience of a Midwestern academic practice. *Arch Dermatol Res* 2023; 315: 85–87.
34. Hoellwerth M, Kaiser A, Emberger M, Brandlmaier M, Laimer M, Egger A, et al.. COVID-19-induced reduction in primary melanoma diagnoses: experience from a dermatopathology referral center. *J Clin Med* 2021; 10: 4059.
35. Seretis K, Boptsi E, Boptsi A, Lykoudis EG. The impact of treatment delay on skin cancer in COVID-19 era: a case-control study. *World J Surg Oncol* 2021; 19: 350.
36. Tejera-Vaquerizo A, Paradela S, Toll A, Santos-Juanes J, Jaka A, López A, et al.. Effects of COVID-19 lockdown on tumour burden of melanoma and cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2021; 101: adv00525.

37. Valenti M, Pavia G, Gargiulo L, Facheris P, Nucca O, Mancini L, et al.. Impact of delay in follow-up due to COVID-19 pandemic on skin cancer progression: a real-life experience from an Italian hub hospital. *Int J Dermatol* 2021; 60: 860–863.
38. Dergiades T, Milas C, Mossialos E, Panagiotidis T. Effectiveness of government policies in response to the first COVID-19 outbreak. *PLOS Glob Public Health* 2022; 2: e0000242.
39. Baumann BC, MacArthur KM, Brewer JD, Mendenhall WM, Barker CA, Etzkorn JR, et al.. Management of primary skin cancer during a pandemic: multidisciplinary recommendations. *Cancer* 2020; 126: 3900–3906.
40. Chen RC, Haynes K, Du S, Barron J, Katz AJ. Association of cancer screening deficit in the United States with the COVID-19 Pandemic. *JAMA Oncol* 2021; 7: 878–884.
41. Renzi C, Mastroeni S, Mannooranparampil TJ, Passarelli F, Caggiati A, Potenza C, et al.. Delay in diagnosis and treatment of squamous cell carcinoma of the skin. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 595–601.
42. Toma AO, Prodan M, Reddyreddy AR, Seclaman E, Crainiceanu Z, Bloanca V, et al.. The epidemiology of malignant melanoma during the first two years of the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 20: 305.
43. Li X, Li Z, Yi X, Gao X, Yang Z, Huang X, et al.. A population-based cohort study for presence of ulceration among cutaneous malignant melanoma subgroups of patients. *Front Oncol* 2022; 12: 929600.
44. Moynihan R, Sanders S, Michaleff ZA, Scott AM, Clark J, To EJ, et al.. Impact of COVID-19 pandemic on utilisation of healthcare services: a systematic review. *BMJ Open* 2021; 1: e045343.
45. Pasquali P, Romero-Aguilera G, Moreno-Ramirez D. Teledermatology before, during, and after the COVID-19 pandemic. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2021; 112: 324–329.

Supplemental figure legends

Fig. S1. Funnel plot of Breslow thickness comparison of pre-COVID vs post-COVID period in papers studying long-term changes in melanoma. It shows an asymmetric distribution of the studied effects, so publication bias is possible. MD: mean difference.

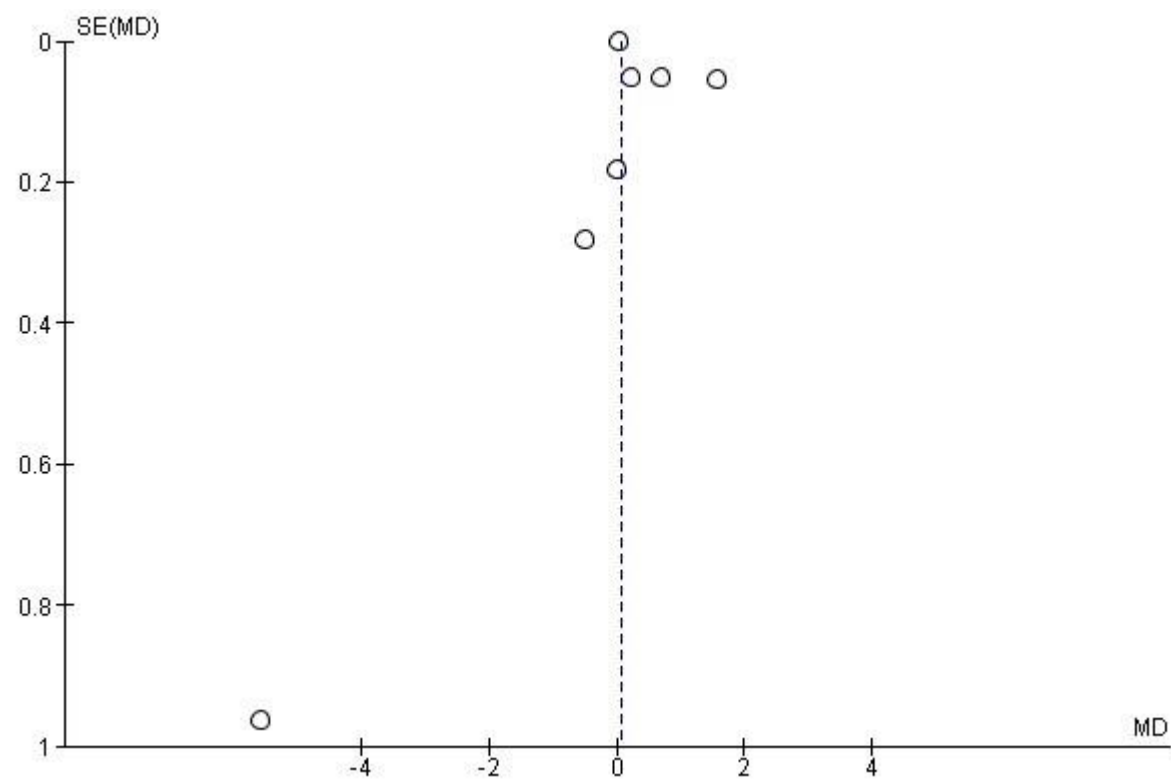
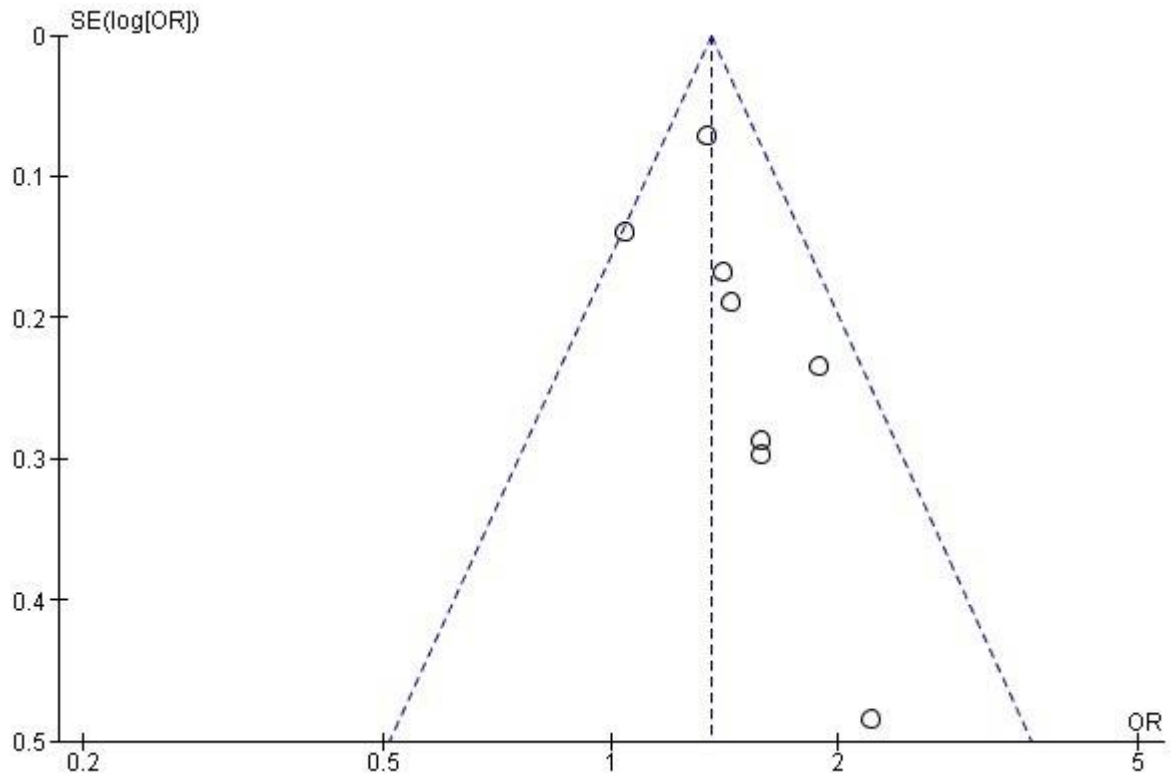


Fig. S2. Funnel plot of ulceration comparison of pre-COVID vs post-COVID period in papers studying long-term changes in melanoma. It shows an asymmetric distribution of the studied effects, so publication bias is possible. OR: odds ratio



Supplemental table legends

Table SI. Assessment of the methodological quality of the included studies

Study, site and year	1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?	2. Was the study population clearly specified and defined?	3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?	4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?	5. Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?	6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?	7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?	8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?	9. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	10. Was the exposure(s) assessed more than once over time?	11. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?	13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?	14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?	Quality Rating
Ashed et al. Romania 2022	Yes	Yes	NR	Yes	No	Yes	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (7)
Anichini et al. Italy 2021	Yes	No	NR	NR	No	No	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	No	Poor (3)
Asai et al. Canada 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (8)
Berry et al. Australia 2021	No	No	NR	NR	No	No	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	No	Poor (3)
Cocuz et al. Romania 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	No	Fair (6)
Davis et al. United States 2021	Yes	Yes	NR	Yes	No	Yes	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (7)
Ferrara et al. Italy 2020	Yes	Yes	NR	NR	No	No	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	No	Poor (3)
Filenti et al. Italy 2021	No	Yes	NR	NR	No	Yes	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	No	Poor (4)
Gualdi et al. Italy 2021	Yes	Yes	NR	NR	No	Yes	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (6)
Guven et al. Turkey 2021	Yes	Yes	NR	NR	No	No	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (5)
Hamal et al. United States 2021	Yes	Yes	NR	NR	No	No	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	No	Poor (4)
Hoellwerth et al. Austria 2021	Yes	Yes	NR	NR	No	No	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (5)
Hurley et al. Ireland 2021	Yes	Yes	NR	NR	No	No	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (5)
Jeremic et al. Serbia 2022	Yes	Yes	NR	Yes	No	No	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (6)
Kleeman et al. Germany 2022	Yes	Yes	NR	No	No	No	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (5)
Kottnar et al. Switzerland 2022	Yes	Yes	NR	Yes	No	Yes	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (7)
Lamm et al. United States 2022	Yes	Yes	NR	Yes	No	No	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (6)
Marinez-López et al. Spain 2022	Yes	Yes	NR	Yes	No	Yes	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (7)
Sangers et al. Netherlands 2022	Yes	No	NR	NR	No	Yes	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (5)
Serentis et al. Greece 2021	Yes	Yes	NR	NR	No	Yes	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (7)
Shahid et al. United Kingdom 2021	Yes	Yes	NR	NR	No	Yes	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (6)
Silvia et al. Italy 2022	Yes	Yes	NR	Yes	No	No	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (6)
Slotman et al. Netherlands 2022	Yes	Yes	NR	Yes	No	No	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (6)
Tejera-Vaquero et al. Spain 2021	Yes	Yes	NR	NR	No	No	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (5)
Trosch et al. Switzerland 2023	Yes	Yes	NR	Yes	No	No	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (6)
Ungureanu et al. Romania 2022	Yes	Yes	NR	Yes	No	Yes	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (7)
Valenti et al. Italy 2021	Yes	Yes	NR	Yes	No	No	No	NA	Yes	NA	Yes	NA	NA	Yes	Fair (6)

Good quality (>9 criteria met), fair quality (5-9 criteria met) and poor quality (<5 criteria met)

Table SII. PRISMA 2020 checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	3
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	3
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	4
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	4
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	4, supplementary material
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	4
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	4
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	4-5
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	4-5
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	4-5
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	5
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	5
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	5
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	5
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	5
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	5
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	5
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	5
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	4
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	6, Fig 1
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	6, Fig 1
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	6, Table 1
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	6, Table 1, Supplementary material
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	6-8, Table 2, Table 3, Table 4, Table 5
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	6-8
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	7, Figure 2, Figure 3
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	7
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	7
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Supplementary material
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	6-8
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	8-11
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	10-11
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	10-11
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	10
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	3
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	3
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	3
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	11
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	11
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	11

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Supplemental appendices

Appendix S1

Search strategies

MEDLINE

((("Melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma*" [Title/Abstract]) AND ("Skin Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Skin"[MeSH Terms] OR "skin neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Skin" [Title/Abstract] OR "cutan*" [Title/Abstract] OR "dermi*" [Title/Abstract] OR "derma*" [Title/Abstract] OR "epiderm*" [Title/Abstract])) OR (("carcinoma, basal cell"[MeSH Terms] OR "basal cell carcinoma*" [Title/Abstract] OR "Rodent Ulcer" [Title/Abstract] OR "Epithelioma Basal Cell" [Title/Abstract] OR "basal cell epithelioma*" [Title/Abstract]) AND ("Skin Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Skin"[MeSH Terms] OR "skin neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Skin" [Title/Abstract] OR "cutan*" [Title/Abstract] OR "dermi*" [Title/Abstract] OR "derma*" [Title/Abstract] OR "epiderm*" [Title/Abstract])) OR (("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR "squamous cell carcinoma*" [Title/Abstract] OR "Squamous Cell Carcinoma" [Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma" [Title/Abstract] OR "squamous carcinoma*" [Title/Abstract] OR "epidermoid carcinoma*" [Title/Abstract] OR "planocellular carcinoma*" [Title/Abstract] OR "planocellular carcinoma*" [Title/Abstract]) AND ("Skin Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Skin"[MeSH Terms] OR "skin neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Skin" [Title/Abstract] OR "cutan*" [Title/Abstract] OR "dermi*" [Title/Abstract] OR "derma*" [Title/Abstract] OR "epiderm*" [Title/Abstract]))) AND ("SARS-CoV-2"[MeSH Terms] OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "Covid" [Title/Abstract] OR "2019-nCoV" [Title/Abstract] OR "Coronavirus" [Title/Abstract] OR "pandemic*" [Title/Abstract] OR "lockdown*" [Title/Abstract] OR "Wuhan" [Title/Abstract] OR "SARS" [Title/Abstract] OR "Quarantine" [MeSH Terms] OR "quarantine*" [Title/Abstract]) AND ("humans" [MeSH Terms] AND 2020/01/01:2023/12/31 [Date - Publication])) AND (alladult [Filter])

Embase

Embase Session Results

Results: 419

#2

#1 AND (2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py) AND 'human'/de AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND 'article'/it

1,618

#1

('melanoma'/mj OR 'fortner melanoma' OR 'malignant melanoma' OR 'melano-carcinoma' OR 'melano-sarcoma' OR 'melanoblastoma' OR 'melanocarcinoma' OR 'melanocytic malignancies' OR 'melanocytic malignancy' OR 'melanoma' OR 'melanoma (e)' OR 'melanomalignoma' OR 'melanosarcoma' OR 'melanotic carcinoma' OR 'pigmentary cancer' OR 'squamous cell skin carcinoma'/mj OR 'cutaneous squamous cell carcinoma' OR 'skin squamous cell carcinoma' OR 'squamous carcinoma, skin' OR 'squamous cell carcinoma of the skin' OR 'squamous cell skin carcinoma' OR 'squamous skin carcinoma' OR 'basal cell carcinoma'/mj OR 'basal cell cancer' OR 'basal cell carcinogenesis' OR 'basal cell carcinoma' OR 'basal cell carcinoma of the skin' OR 'basal cell carcinomata' OR 'basal cell epithelioma' OR 'basal cell neoplasms' OR 'basal cell skin cancer' OR 'basal cell skin carcinoma' OR 'basal cell tumor' OR 'basal cell tumour' OR 'basalioma' OR 'basaloid tumor' OR 'basaloid tumour' OR 'basaloma' OR 'basaloma terebrans' OR 'basiloma' OR 'basocellular carcinoma' OR 'basocellular epithelioma' OR 'carcinoma, basal cell' OR 'epithelioma, basal cell' OR 'metastatic basal cell' OR 'neoplasms, basal cell' OR 'skin basal cell carcinoma' OR 'skin carcinoma, basal cell type' OR 'skin tumor'/mj OR 'cutaneous neoplasm' OR 'cutaneous tumor' OR 'cutaneous tumour' OR 'dermal neoplasm' OR 'dermal tumor' OR 'dermatoma' OR 'dermis tumor' OR 'epidermal neoplasia' OR 'epidermal neoplasm' OR 'epidermal tumor' OR 'epidermal tumorigenesis' OR 'epidermal tumour' OR 'epidermis tumor' OR 'neoplasia of the skin' OR 'neoplastic epidermal' OR 'neoplastic epidermis' OR 'neoplastic skin' OR 'skin neoplasia' OR 'skin neoplasm' OR 'skin neoplasms' OR 'skin tumor' OR 'skin tumorigenesis' OR 'skin tumour' OR 'tumor in the dermis' OR 'tumor of the dermis' OR 'tumor of the skin' OR 'tumor on the skin' OR 'tumor, skin' OR 'tumorigenesis in skin' OR 'tumour, skin') AND ('coronavirus disease 2019'/mj OR '2019 novel coronavirus disease' OR '2019 novel coronavirus epidemic' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov disease' OR '2019-ncov infection' OR 'covid' OR 'covid 19' OR 'covid 19 induced pneumonia' OR 'covid 2019' OR

'covid-10' OR 'covid-19' OR 'covid-19 induced pneumonia' OR 'covid-19 pneumonia' OR 'covid19' OR 'sars coronavirus 2 infection' OR 'sars coronavirus 2 pneumonia' OR 'sars-cov-2 disease' OR 'sars-cov-2 infection' OR 'sars-cov-2 pneumonia' OR 'sars-cov2 disease' OR 'sars-cov2 infection' OR 'sarscov2 disease' OR 'sarscov2 infection' OR 'wuhan coronavirus disease' OR 'wuhan coronavirus infection' OR 'coronavirus disease 2' OR 'coronavirus disease 2010' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'coronavirus disease 2019 pneumonia' OR 'coronavirus disease-19' OR 'coronavirus infection 2019' OR 'ncov 2019 disease' OR 'ncov 2019 infection' OR 'new coronavirus pneumonia' OR 'novel coronavirus 2019 disease' OR 'novel coronavirus 2019 infection' OR 'novel coronavirus disease 2019' OR 'novel coronavirus infected pneumonia' OR 'novel coronavirus infection 2019' OR 'novel coronavirus pneumonia' OR 'paucisymptomatic coronavirus disease 2019' OR 'severe acute respiratory syndrome 2' OR 'severe acute respiratory syndrome 2 pneumonia' OR 'severe acute respiratory syndrome cov-2 infection' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 infection' OR 'pandemic'/exp OR 'pandemic' OR 'pandemics' OR 'lockdown'/exp OR 'lock down' OR 'lockdown' OR 'lockdown measure' OR 'mass quarantine' OR 'quarantine'/exp OR 'quarantaine' OR 'quarantine')

Scopus

((TITLE-ABS-KEY ("Melanoma" OR "Melanoma*" OR "Melano-carcinoma" OR "Melano-sarcoma" OR "Melanoblastoma" OR "Melanocarcinoma" OR "Melanocytic Malignancy" OR "Melanocytic Malignancies" OR "Melanomalignoma" OR "Melanosarcoma" OR "Melanotic Carcinoma") OR TITLE-ABS-KEY ("Carcinoma, Basal Cell" OR "Basal Cell Carcinoma*" OR "Rodent Ulcer" OR "Epithelioma Basal Cell" OR "Basal Cell Epithelioma*") OR TITLE-ABS-KEY ("Carcinoma, Squamous Cell" OR "Squamous Cell Carcinoma*" OR "Squamous Cell Carcinoma" OR "Squamous Carcinoma" OR "Squamous Carcinoma*" OR "Epidermoid Carcinoma*" OR "Planocellular Carcinoma*" OR "Planocellular Carcinoma*")) AND (TITLE-ABS-KEY ("Skin Neoplasm*" OR "Skin" OR "skin neoplasm*" OR "Skin" OR "cutan*" OR "dermi*" OR "derma*" OR "epiderm*"))) AND (TITLE-ABS-KEY ("SARS-CoV-2" OR "COVID-19" OR "Covid" OR "2019-nCoV" OR "Coronavirus" OR "Pandemic*" OR "Lockdown*" OR "Wuhan" OR "SARS" OR "Quarantine" OR "Quarantine*")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2023) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))

Cochrane Library

Date Run: 15/09/2023 14:59:58

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	2732
#2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] explode all trees	3864
#3	MeSH descriptor: [Carcinoma, Basal Cell] explode all trees	448
#4	MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees	4522
#5	MeSH descriptor: [Quarantine] explode all trees	41
#6	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees	2131
#7	MeSH descriptor: [Skin] explode all trees	6271
#8	("Melanoma"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6491
#9	("Basal Cell Carcinoma*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1087
#10	("Rodent Ulcer"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#11	("Epithelioma Basal Cell"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#12	("Basal Cell Epithelioma*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#13	("Squamous Cell Carcinoma*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7359
#14	("Squamous Carcinoma*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	353
#15	("Epidermoid Carcinoma*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	100
#16	("Planocellular Carcinoma*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#17	("Planocellular Carcinoma*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#18	("Skin Neoplasm*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2148
#19	("Skin"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	70267
#20	("Cutan*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14078
#21	("Dermi*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1084
#22	("Derma*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	188

#23	("Epiderm*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7587	
#24	("Covid"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16505	
#25	("2019-nCoV"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	223	
#26	("Coronavirus"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10118	
#27	("Pandemic*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6576	
#28	("Lockdown*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	328	
#29	("Wuhan"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	581	
#30	("SARS"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7573	
#31	("Quarantine*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	387	
#32	("Melano-carcinoma"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0	
#33	("Melano-sarcoma"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0	
#34	("Melanoblastoma"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0	
#35	("Melanocarcinoma"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0	
#36	("Melanocytic Malignancy"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0	
#37	("Melanocytic Malignancies"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0	
#38	("Melanomalignoma"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0	
#39	("Melanosarcoma"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0	
#40	("Melanotic Carcinoma"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1	
#41	(#1 OR #8 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40) AND (#6 OR #7 OR #18 OR #21 OR #22 OR #23)		1209
#42	(#2 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17) AND (#6 OR #7 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23)		1301
#43	(#3 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12) AND (#7 OR #8 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24)		798
#44	#4 OR #5 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31		20207
#45	(#41 OR #42 OR #43) AND #44		7

Web of Science

Web of Science Search Strategy (v0.1)

Database: All Databases

Entitlements:

- WOS: 1900 to 2023

- CCC: 1998 to 2009

- DIIDW: 1980 to 2009

- KJD: 1980 to 2023

- MEDLINE: 1950 to 2023

- SCIELO: 2002 to 2023

Searches:

Search: ((TS=("Skin Neoplasm*" OR "Skin" OR "skin neoplasm*" OR "Skin" OR "cutan*" OR "dermi*" OR "derma*" OR "epiderm*")) AND TS=(("Melanoma" OR "Melanoma*" OR "Melanocarcinoma" OR "Melano-sarcoma" OR "Melanoblastoma" OR "Melanocarcinoma" OR "Melanocytic Malignancy" OR "Melanocytic Malignancies" OR "Melanomalignoma" OR "Melanosarcoma" OR "Melanotic Carcinoma") OR ("Carcinoma, Basal Cell" OR "Basal Cell Carcinoma*" OR "Rodent Ulcer" OR "Epithelioma Basal Cell" OR "Basal Cell Epithelioma*") OR ("Carcinoma, Squamous Cell" OR "Squamous Cell Carcinoma*" OR "Squamous Cell Carcinoma" OR "Squamous Carcinoma" OR "Squamous Carcinoma*" OR "Epidermoid Carcinoma*" OR "Planocellular Carcinoma*" OR "Planocellular Carcinoma*")))) AND TS=("SARS-CoV-2" OR "COVID-19" OR "Covid" OR "2019-nCoV" OR "Coronavirus" OR "Pandemic*" OR "Lockdown*" OR "Wuhan" OR "SARS" OR "Quarantine" OR "Quarantine*") and 2020 or 2021 or 2022 or 2023 (Publication Years) and Article (Document Types) and Humans (MeSH Headings)

Date Run: Fri Sep 15 2023 19:43:43 GMT+0200 (Central European Summer Time) Results: 211

DISCUSIÓN

Descenso en el número de tumores intervenidos durante los meses de confinamiento

El periodo de confinamiento general en España tuvo lugar entre el 15 de marzo y el 21 de junio de 2020. Las cirugías de CCEc en este periodo en nuestro centro fueron 32, mientras que durante el mismo periodo un año antes fueron 15, lo que significa una reducción del 53,1%. Otros estudios de la literatura también demostraron que, durante los meses de confinamiento general, los diagnósticos de tumores cutáneos disminuyeron notablemente. En nuestra revisión sistemática con meta-análisis, los CQ mostraron una reducción más significativa que los melanomas (50,8% frente a 29,7%, respectivamente). Este hecho se debe probablemente a que los centros sanitarios priorizaron el tratamiento del melanoma, como se fomentó desde diversas sociedades científicas y guías de tratamiento de cáncer cutáneo durante los peores momentos de la pandemia. Otros tumores no cutáneos también experimentaron una reducción en los diagnósticos post-pandemia, afectando incluso los programas de detección de cáncer de mama, colorrectal y de próstata, lo que se ha vinculado con peores datos pronósticos al diagnóstico (42).

En este periodo, las visitas médicas y la actividad quirúrgica se redujeron a lo estrictamente necesario y la saturación hospitalaria durante los picos de la pandemia, enfocada principalmente en la atención del COVID-19, desvió recursos de condiciones como el cáncer de piel. Asimismo, el miedo de los pacientes a consultar durante los meses más críticos de la pandemia, para evitar contagiarse y contagiar a sus familiares debido al contacto estrecho en una consulta médica presencial, ha sido propuesto como un determinante en el retraso del diagnóstico de cáncer de piel. En el estudio de Tejera-Vaquerizo et al. (57), centrado en los meses de confinamiento en España, se reportó que el miedo a la infección por SARS-CoV-2 era un predictor del diámetro del CCEc en el análisis multivariante. Además, dos encuestas sobre los cambios en el tratamiento del melanoma durante la pandemia observaron un bajo porcentaje de alteraciones,

principalmente por elección del paciente (70). El miedo al SARS-CoV-2 y los problemas de salud mental, especialmente la ansiedad, fueron reportados como las principales causas.

Descenso en el número de tumores intervenidos a largo plazo

Si no nos centramos tan solo en los meses de confinamiento y observamos los efectos de la pandemia más allá de este periodo, un año después del inicio del confinamiento en España, observamos un descenso en el número de melanomas intervenidos del 18,4% y del 4,7% en el número de CCEc. Al igual que en los meses previos, seguimos observando una disminución en el número de tumores cutáneos diagnosticados después de la pandemia, sin embargo, esta disminución no es tan llamativa. El hecho de no haber encontrado grandes diferencias en el número de CCEc respecto a los melanomas podría deberse a que los primeros son tumores más visualmente agresivos, asociados con mayores episodios de sangrado y exulceración, y suelen aparecer en áreas expuestas (16). En contraste, los melanomas son a menudo lesiones que pueden pasar desapercibidas durante más tiempo, lo que hace que los pacientes tarden más en consultar (71).

En la revisión sistemática de la literatura, observamos una reducción más significativa en los CQ intervenidos (16,6%) respecto a los melanomas (9,3%). A este respecto, tras los confinamientos, varios estudios reportaron un aumento en los diagnósticos de tumores cutáneos en comparación con años anteriores (72, 73). Los pacientes que no consultaron durante el confinamiento retrasaron su consulta hasta después del mismo.

En la estratificación de las cirugías de CCEc en nuestro centro por trimestres vemos cómo estas aumentan tras el confinamiento, con el periodo entre el 15 de diciembre 2020 y el 14 de marzo de 2021 en el que casi se duplicaron en comparación con el mismo periodo antes de la pandemia (47 frente a 24, respectivamente). Por este motivo, creemos que en nuestra muestra no se observaron grandes diferencias en el número de cirugías de CCEc antes del confinamiento en comparación con las realizadas después. Este hallazgo es similar a lo observado en otros estudios de la literatura, que reportan un mayor número de cirugías entre mayo y noviembre de 2020 que en el mismo periodo de 2019 (73, 74).

Impacto de la pandemia COVID-19 en el pronóstico del cáncer de piel

Durante los primeros meses de la pandemia, observamos peores datos de invasión y estadiaje tanto en los pacientes con melanoma como en los pacientes con CQ. Siguiendo las recomendaciones de priorizar cirugías para tumores con peor pronóstico (75, 76), es posible que aquellos con mejor pronóstico se retrasaran hasta que la saturación hospitalaria permitiera las intervenciones. Como reportaron Tejera-Vaquerizo et al. (57), aunque se operaron el mismo número de CCEc mayores de 4 cm durante los 3 meses de confinamiento en España que en los 3 meses anteriores, estos tumores representaron una mayor proporción del total operado durante el confinamiento.

No obstante, más allá de los primeros meses de confinamiento seguimos observando peores datos pronósticos en los tumores cutáneos. Respecto al melanoma, en el Estudio 1 de la presente Tesis Doctoral observamos un incremento en el índice de Breslow, el número de mitosis y el porcentaje de melanomas ulcerados en los diagnosticados en el año posterior al confinamiento en comparación con el año previo. No obstante, en el meta-análisis realizado no se observaron diferencias significativas en el índice de Breslow post-pandemia, a diferencia de la ulceración, posiblemente debido a la heterogeneidad de los datos entre los estudios seleccionados.

El diagnóstico tardío del melanoma también tuvo como consecuencia peores datos de estadiaje tumoral en los pacientes diagnosticados después del inicio de la pandemia. La reducción en el diagnóstico de melanomas in situ y el aumento en el diagnóstico de melanomas invasivos a partir de marzo de 2020 observado en nuestro estudio está en concordancia con lo publicado por otros autores (77, 78). El incremento de factores de mal pronóstico en el melanoma tras el inicio de la pandemia ha provocado un aumento estadísticamente significativo en el diagnóstico de melanomas locorregionalmente avanzados (estadio III), ya sea mediante la presencia de una biopsia selectiva de ganglio centinela positiva o a través del diagnóstico de metástasis ganglionares, en tránsito o satelitosis. En nuestro estudio, observamos un aumento significativo de melanomas

diagnosticados en estadio III en el periodo post-COVID, resultados en línea con lo publicados previamente por otros autores (77-79).

Por otro lado, en el estudio sobre CCEc encontramos un mayor porcentaje de CCEc de alto riesgo tras la pandemia, especialmente en los periodos que siguieron al confinamiento general. La estratificación trimestral en la muestra post-COVID sugiere un retraso en el diagnóstico, como ya se ha mencionado, de manera que aquellos pacientes que no acudieron a consulta en los meses iniciales de la pandemia sí lo hicieron en los meses posteriores.

Estos hallazgos se alinean con lo descrito en la literatura (72, 80). En este sentido, se ha reportado una mediana de retraso de 21 días desde la presentación hasta el diagnóstico para melanoma y 57 días para CCEc durante la pandemia (81, 82). El tiempo de progresión del tumor es un factor bien conocido que se asocia con peores resultados pronósticos. Un retraso en el diagnóstico del melanoma se relaciona con una reducción en las tasas de supervivencia y un aumento en la demanda de procedimientos más complejos y menos rentables, como la biopsia selectiva del ganglio centinela, la tomografía por emisión de positrones o el tratamiento sistémico (83). Un estudio español estimó una reducción de la supervivencia a 5 años del 1,9% y a 10 años del 2,4% en aquellos melanomas cuyo diagnóstico se retrasa 3 meses (84). En esta línea, un estudio estima una reducción del 7% en las tasas de supervivencia de los pacientes con melanoma diagnosticados a partir de marzo de 2020 (85). Por otro lado, una evaluación económica realizada con datos de 31 países europeos estimó que el retraso en el diagnóstico del melanoma debido a la pandemia se asoció a la pérdida de 111464 años de vida, con unos costes adicionales de 7650 millones de dólares estadounidenses, suponiendo una carga significativa para la sanidad europea (86).

De manera similar, los CCEc con un tiempo de evolución prolongado han podido desarrollar características que los han convertido en tumores de alto riesgo. Los CQ más evolucionados pueden requerir técnicas quirúrgicas más complejas con tasas de complicaciones más altas, como colgajos o injertos cutáneos, o incluso otros tratamientos como la radioterapia adyuvante o las terapias sistémicas (87). Sin embargo, en términos de supervivencia el impacto en los CQ parece no ser tan llamativo como en el melanoma (85).

Estrategias para mantener la asistencia sanitaria durante la pandemia

En cuanto a las distintas estrategias empleadas durante la pandemia, los confinamientos y restricciones llevaron a una reducción significativa en las actividades médicas, incluyendo las revisiones de cáncer de piel. Estudios en Canadá e Italia reportaron una reducción del 70% y 50% en los diagnósticos de melanoma durante los confinamientos estrictos, respectivamente, enfatizando la correlación entre el diagnóstico tardío y el mal pronóstico (88, 89). Sin embargo, otros estudios en Italia y los Países Bajos mostraron una gestión rápida de los casos graves, manteniendo la continuidad en los servicios de salud (72, 90, 91). Los daños colaterales de las medidas de contención subrayan la necesidad de una atención sanitaria con capacidad para adaptarse a las distintas circunstancias que puedan surgir. La detección y el manejo del cáncer de piel deben continuar, siempre que se realicen con las precauciones pertinentes durante futuras pandemias. Además, es fundamental concienciar a la población para que siga buscando atención médica, incluso en tiempos de crisis sanitaria.

La teleconsulta es una herramienta que se ha generalizado después de la pandemia, demostrando ser útil para mantener a los pacientes en seguimiento y evitar desplazamientos innecesarios. Sin embargo, existe el riesgo de infradiagnóstico, pues los exámenes corporales totales son difíciles de realizar, además de que proporcionar información de promoción de la salud y prevención a través de la teledermatología es un desafío (58). El impacto de la teleconsulta en el pronóstico del cáncer de piel durante la pandemia sigue siendo incierto y requiere evaluación en investigaciones futuras.

En nuestro centro, la actividad en la consulta y el quirófano no se interrumpió en ningún momento, fomentándose la teleconsulta. Este hecho puede explicar la menor reducción en el porcentaje de tumores intervenidos respecto a muchos estudios de la literatura.

LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Limitaciones

Nuestros estudios están sujetos a diversas limitaciones. En primer lugar, las propias de los estudios retrospectivos, en los que es posible que haya información no recogida en los pacientes atendidos durante ambos periodos. El diseño transversal de uno de los estudios originales dificulta establecer asociaciones causales, al no contar con seguimiento en el tiempo. Un estudio con seguimiento longitudinal podría ofrecer información sobre los factores como la recurrencia o la supervivencia. Por otro lado, al tratarse de estudios unicéntricos, la muestra es limitada, lo que puede condicionar la dificultad de alcanzar significación estadística en las diferencias de las variables estudiadas. Se ha tratado, no obstante, de subsanar esta limitación con la realización de una revisión sistemática con meta-análisis.

En relación a la revisión sistemática con meta-análisis realizada, la principal limitación es que la mayoría de los estudios incluidos son retrospectivos y con un diseño transversal, lo que afecta a su nivel de evidencia. Ningún estudio alcanzó la categoría de "bueno" en la evaluación de calidad. Por otro lado, la heterogeneidad en las variables y en los periodos de estudio limita la comparabilidad entre estudios. Asimismo, la combinación de CCB y CCEc en el análisis podría introducir limitaciones. El CCB suele presentar una tasa de crecimiento más lenta, rara vez hace metástasis y es posible que no se haya visto afectado significativamente por la pandemia. Por último, reconocemos que muchos estudios de la literatura se excluyeron de la revisión, en particular las cartas al editor, lo que podría haber limitado la calidad de la evidencia obtenida.

Perspectivas futuras

La infección por SARS-CoV-2 sigue sumando casos a día de hoy, y probablemente todavía no existan suficientes datos para captar de manera completa los efectos que ha tenido la pandemia en el cáncer de piel. De cara al futuro, realizar estudios longitudinales a largo plazo para seguir a los pacientes diagnosticados con cáncer de piel durante la pandemia y evaluar distintos resultados del seguimiento nos permitirá analizar si los retrasos en el diagnóstico y tratamiento afectan las tasas de supervivencia y los resultados a más largo plazo.

En un mundo cambiante y cada vez más superpoblado, es probable que en el futuro nos enfrentemos a emergencias sanitarias similares a la pandemia de COVID-19. Esta pandemia nos brinda la oportunidad de identificar las mejores prácticas y estrategias efectivas en la gestión del cáncer de piel durante situaciones de emergencia sanitaria, comparando entre diferentes países y regiones. Sin embargo, estas oportunidades pasan por fomentar la colaboración internacional para compartir datos, recursos y estrategias en situaciones de emergencia.

Herramientas como la telemedicina se han asentado en nuestros sistemas. Probablemente, el futuro pase por combinar estas herramientas con tecnologías avanzadas como la inteligencia artificial y el aprendizaje automático. Con ello, el mantenimiento de la calidad en la atención a pacientes con cáncer de piel y otras enfermedades sería más sencillo en situaciones de emergencia sanitaria.

Por último, es fundamental concienciar a los pacientes y facilitar el acceso a la atención sanitaria. Como se ha mencionado previamente en el manuscrito, el miedo al contagio jugó un papel clave en el retraso de la búsqueda de atención sanitaria durante los peores meses de la pandemia. Para mantener la atención al cáncer de piel, es necesario desarrollar y evaluar campañas de concienciación pública sobre la importancia de la detección temprana, incluso en tiempos de crisis sanitaria. Además, es esencial identificar a las poblaciones vulnerables e implementar políticas y medidas que garanticen la continuidad del cuidado oncológico durante emergencias sanitarias en estos grupos.

CONCLUSIONES

Conclusiones

Conclusión 1: Desde la declaración del confinamiento en España, el número de melanomas intervenidos se ha reducido significativamente respecto al año previo, debido a la pandemia por COVID-19.

Conclusión 2: Una demora en el diagnóstico ha implicado que los melanomas intervenidos después de la declaración del confinamiento muestren peores datos pronósticos, como mayor índice de Breslow, mayor porcentaje de ulceración o mayor porcentaje de estadios avanzados

Conclusión 3: Durante el periodo de confinamiento en España, el número de intervenciones de CCEc disminuyó significativamente; sin embargo, al considerar el total de intervenciones en el año posterior al inicio del confinamiento, no se observó una reducción significativa en comparación con el mismo periodo del año anterior.

Conclusión 4: Un retraso en el diagnóstico y el tratamiento de los CCEc durante el confinamiento ha podido conducir a un incremento en el porcentaje de CCEc de alto riesgo desde el inicio de la pandemia respecto al año previo.

Conclusión 5: La pandemia ha provocado un retraso en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de piel, lo que ha podido conllevar en última instancia un empeoramiento de los datos pronósticos de los pacientes intervenidos después del inicio de la pandemia respecto a antes de la misma.

Conclusión 6: Es crucial implementar estrategias que sensibilicen a la población sobre la importancia de la detección precoz y que aseguren mantener la atención al cáncer de piel durante las crisis sanitarias.

REFERENCIAS

Referencias

1. Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Ioannides D. Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept*. 2017;7(2):1-6.
2. Martin-Gorgojo A, Descalzo-Gallego MA, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A, Gilaberte Y, Fernandez-Crehuet P, et al. What Proportion of the Caseload at Dermatology Outpatient Clinics in Spain Do Skin Tumors Account for? Results from the DIADERM National Random Sampling Project. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112:632-9.
3. Duran-Romero AJ, Sendin-Martin M, Conejo-Mir J, Pereyra-Rodriguez JJ. Cutaneous malignant melanoma mortality in Spain from 1979 to 2018. Trends and new perspectives in the immunotherapy era. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):884-91.
4. Garbe C, Keim U, Gandini S, Amaral T, Katalinic A, Holleczek B, et al. Epidemiology of cutaneous melanoma and keratinocyte cancer in white populations 1943-2036. *Eur J Cancer*. 2021;152:18-25.
5. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-Garcia C, Rodriguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(4):318-28.
6. Iglesias-Pena N, Paradela S, Tejera-Vaquerizo A, Boada A, Fonseca E. Cutaneous Melanoma in the Elderly: Review of a Growing Problem. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019;110(6):434-47.
7. Duarte AF, Sousa-Pinto B, Azevedo LF, Barros AM, Puig S, Malvehy J, et al. Clinical ABCDE rule for early melanoma detection. *Eur J Dermatol*. 2021;31(6):771-8.
8. Lallas A, Longo C, Manfredini M, Benati E, Babino G, Chinazzo C, et al. Accuracy of Dermoscopic Criteria for the Diagnosis of Melanoma In Situ. *JAMA Dermatol*. 2018;154(4):414-9.
9. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.

10. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(5):409-36.
11. Botella-Estrada R, Boada-Garcia A, Carrera-Alvarez C, Fernandez-Figueras M, Gonzalez-Cao M, Moreno-Ramirez D, et al. Clinical Practice Guideline on Melanoma From the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV). *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112(2):142-52.
12. Nagarajan P, Asgari MM, Green AC, Guhan SM, Arron ST, Proby CM, et al. Keratinocyte Carcinomas: Current Concepts and Future Research Priorities. *Clin Cancer Res*. 2019;25(8):2379-91.
13. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):237-47.
14. Buendia-Eisman A, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A, Gilaberte Y, Fernandez-Crehuet P, Husein-ElAhmed H, et al. Outpatient Dermatological Diagnoses in Spain: Results From the National DIADERM Random Sampling Project. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2018;109(5):416-23.
15. Martin Garcia E, Arias-Santiago S, Serrano-Ortega S, Buendia-Eisman A. Changes in the Incidence of Skin and Lip Cancer Between 1978 and 2007. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(4):335-45.
16. 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.
17. Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(5):491-508.
18. Canueto J, Tejera-Vaquerizo A, Redondo P, Botella-Estrada R, Puig S, Sanmartin O. A review of terms used to define cutaneous squamous cell carcinoma with a poor prognosis. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111(4):281-90.
19. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*. 2020;128:83-102.

20. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(5):541-7.
21. Renzi C, Mastroeni S, Mannooranparampil TJ, Passarelli F, Caggiati A, Potenza C, et al. Delay in diagnosis and treatment of squamous cell carcinoma of the skin. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(6):595-601.
22. Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM, Quesenberry CP, Jr., Engels EA, Asgari MM. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(5):350-60.
23. Wu S, Han J, Li WQ, Li T, Qureshi AA. Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in U.S. women and men. *Am J Epidemiol.* 2013;178(6):890-7.
24. Garcia Ruiz R, Mateu Puchades A, Alegre de Miquel V. Basal Cell Carcinoma: Incidence and Trends in Valencia, Spain. *Actas Dermosifiliogr.* 2024;S0001-7310(24)00186-8.
25. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):303-17.
26. Nasr I, McGrath EJ, Harwood CA, Botting J, Buckley P, Budny PG, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of adults with basal cell carcinoma 2021. *Br J Dermatol.* 2021;185(5):899-920.
27. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Amini A, Bibee K, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(11):1181-203.
28. Peris K, Fagnoli MC, Kaufmann R, Arenberger P, Bastholt L, Seguin NB, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. *Eur J Cancer.* 2023;192:113254.
29. Muller FM, Dawe RS, Moseley H, Fleming CJ. Randomized comparison of Mohs micrographic surgery and surgical excision for small nodular basal cell carcinoma: tissue-sparing outcome. *Dermatol Surg.* 2009;35(9):1349-54.
30. Likhacheva A, Awan M, Barker CA, Bhatnagar A, Bradfield L, Brady MS, et al. Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of

the Skin: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2020;10(1):8-20.

31. Foley P, Freeman M, Menter A, Siller G, El-Azhary RA, Gebauer K, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for primary nodular basal cell carcinoma: results of two randomized studies. *Int J Dermatol*. 2009;48(11):1236-45.

32. Garcia-Martin E, Gil-Arribas LM, Idoipe M, Alfaro J, Pueyo V, Pablo LE, et al. Comparison of imiquimod 5% cream versus radiotherapy as treatment for eyelid basal cell carcinoma. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(10):1393-6.

33. Mpourazanis G, Mpourazanis P, Stogiannidis G, Ntritsos G. The effectiveness of photodynamic therapy and cryotherapy on patients with basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13881.

34. Alsaif A, Hayre A, Karam M, Rahman S, Abdul Z, Matteucci P. Mohs Micrographic Surgery Versus Standard Excision for Basal Cell Carcinoma in the Head and Neck: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2021;13(11):e19981.

35. Alam M, Etzkorn JR, Albertini JG, Bordeaux JS, Council ML, Maher IA, et al. Duration of acceptable delay between the time of diagnosis and treatment of melanoma, cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(6):e460-e4.

36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.

37. World Health Organisation (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports, 2024. URL: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports (acceso: 30 Ago 2024).

38. Zhang X, Oluyomi A, Woodard L, Raza SA, Adel Fahmideh M, El-Mubasher O, et al. Individual-Level Determinants of Lifestyle Behavioral Changes during COVID-19 Lockdown in the United States: Results of an Online Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8).

39. Ferrante G, Camussi E, Piccinelli C, Senore C, Armaroli P, Ortale A, et al. [Did social isolation during the SARS-CoV-2 epidemic have an impact on the lifestyles of citizens?]. *Epidemiol Prev*. 2020;44(5-6 Suppl 2):353-62.

40. Su Z. Rigorous Policy-Making Amid COVID-19 and Beyond: Literature Review and Critical Insights. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23).
41. Rustad AM, Lio PA. Pandemic Pressure: Teledermatology and Health Care Disparities. *J Patient Exp*. 2021;8:2374373521996982.
42. Chen RC, Haynes K, Du S, Barron J, Katz AJ. Association of Cancer Screening Deficit in the United States With the COVID-19 Pandemic. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):878-84.
43. Cannata A, Bromage DI, Rind IA, Gregorio C, Bannister C, Albarjas M, et al. Temporal trends in decompensated heart failure and outcomes during COVID-19: a multisite report from heart failure referral centres in London. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2219-24.
44. Nogueira RG, Abdalkader M, Qureshi MM, Frankel MR, Mansour OY, Yamagami H, et al. Global impact of COVID-19 on stroke care. *Int J Stroke*. 2021;16(5):573-84.
45. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, Leong TK, Lee C, Sung SH, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2020;383(7):691-3.
46. Mazidimoradi A, Hadavandsiri F, Momenimovahed Z, Salehiniya H. Impact of the COVID-19 Pandemic on Colorectal Cancer Diagnosis and Treatment: a Systematic Review. *J Gastrointest Cancer*. 2023;54(1):171-87.
47. Russo V, Cante L, Imbalzano E, Di Micco P, Bottino R, Carbone A, et al. The Impact of COVID-19 Pandemic on Hospitalization and Interventional Procedures for Cardiovascular Diseases during the First Wave in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20(1).
48. Aubert O, Yoo D, Zielinski D, Cozzi E, Cardillo M, Durr M, et al. COVID-19 pandemic and worldwide organ transplantation: a population-based study. *Lancet Public Health*. 2021;6(10):e709-e19.
49. Penninx B, Benros ME, Klein RS, Vinkers CH. How COVID-19 shaped mental health: from infection to pandemic effects. *Nat Med*. 2022;28(10):2027-37.
50. Lee KC, Duarte KL, Lasswell E, Clark AL, Bhakta SG, Harle KM. Comparison of Delivery of Care Before and During COVID-19 Within an Academic Outpatient Psychiatry Practice. *Telemed J E Health*. 2023;29(12):1801-9.

51. Saragih ID, Tonapa SI, Saragih IS, Advani S, Batubara SO, Suarilah I, et al. Global prevalence of mental health problems among healthcare workers during the Covid-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2021;121:104002.
52. Abahussain E, Al-Otaibi M, Al-Humaidi K, Al-Mutairi S, Al-Khatir A, Abualnaja A, et al. Pregnancy Complications in Pandemics: Is Pregnancy-Related Anxiety a Possible Physiological Risk Factor? *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19).
53. Patrick SM, Cox SN, Guidera KE, Simon MJ, Kruger T, Bornman R. COVID-19 and the malaria elimination agenda in Africa: Re-shifting the focus. *Glob Public Health.* 2022;17(12):3981-92.
54. Udoakang AJ, Djomkam Zune AL, Tapela K, Nganyewo NN, Olisaka FN, Anyigba CA, et al. The COVID-19, tuberculosis and HIV/AIDS: Menage a Trois. *Front Immunol.* 2023;14:1104828.
55. Perez M, Abisaad JA, Rojas KD, Marchetti MA, Jaimes N. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part I. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(2):255-68.
56. Rojas KD, Perez ME, Marchetti MA, Nichols AJ, Penedo FJ, Jaimes N. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part II. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(2):271-88.
57. Tejera-Vaquerizo A, Paradela S, Toll A, Santos-Juanes J, Jaka A, Lopez A, et al. Effects of COVID-19 Lockdown on Tumour Burden of Melanoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(8):adv00525.
58. Pasquali P, Romero-Aguilera G, Moreno-Ramirez D. Teledermatology before, during, and after the COVID-19 pandemic. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021;112(4):324-9.
59. Abbott LM, Miller R, Janda M, Bennett H, Taylor M, Arnold C, et al. Practice guidelines for teledermatology in Australia. *Australas J Dermatol.* 2020;61(3):e293-e302.
60. Aguilera J, de Galvez MV, Aguilera P, de Troya M, Gilaberte Y, en representacion del Grupo Espanol de Fotobiologia de la A. Recommendations on Sun Exposure and Photoprotection Following Easing of the COVID-19 Pandemic Lockdown: Spanish Photobiology Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venerology (AEDV). *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;111(9):799-801.

61. Gorrepati PL, Smith GP. Analysis of availability, types, and implementation of teledermatology services during COVID-19. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(3):958-9.
62. Gomez Arias PJ, Abad Arenas E, Arias Blanco MC, Redondo Sanchez J, Galan Gutierrez M, Velez Garcia-Nieto AJ. Medical and Legal Aspects of the Practice of Teledermatology in Spain. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112(2):127-33.
63. Yeroushalmi S, Millan SH, Nelson K, Sparks A, Friedman AJ. Patient Perceptions and Satisfaction With Teledermatology During the COVID-19 Pandemic: A Survey-Based Study. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(2):178-83.
64. Ho G, Blake SC, Sheriff T, Daniel BS, Murrell DF. Impact of COVID-19 on inpatient dermatology consults in an Australian tertiary hospital. *Australas J Dermatol*. 2021;62(3):427-8.
65. Kartal SP, Çelik G, Sendur N, Aytekin S, Serdaroğlu S, Doğan B, et al. Multicenter study evaluating the impact of COVID-19 outbreak on dermatology outpatients in Turkey. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(6):e14485.
66. Rogers MC, Wallace MM, Wheless L, Dewan AK. Impact of the COVID-19 pandemic on inpatient dermatology consult patterns at a tertiary care hospital: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(1):156-8.
67. Temiz SA, Dursun R, Daye M, Ataseven A. Evaluation of dermatology consultations in the era of COVID-19. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(5):e13642.
68. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
69. Tools. TNLoHSQA. Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. 2020. URL: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools> (acceso: 30 Ago 2024).
70. Teuscher M, Diehl K, Schaarschmidt ML, Weilandt J, Sasama B, Ohletz J, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on care of melanoma patients in Berlin, Germany: the Mela-COVID survey. *Eur J Dermatol*. 2022;31(4):521-9.
71. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *Lancet*. 2018;392(10151):971-84.
72. Sangers TE, Wakkee M, Kramer-Noels EC, Nijsten T, Louwman MWJ, Jaspars EH, et al. Limited impact of COVID-19-related diagnostic delay on cutaneous melanoma and

squamous cell carcinoma tumour characteristics: a nationwide pathology registry analysis. *Br J Dermatol*. 2022;187(2):196-202.

73. Slotman E, Schreuder K, Nijsten TEC, Wakkee M, Hollestein L, Mooyaart A, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on keratinocyte carcinoma in the Netherlands: Trends in diagnoses and magnitude of diagnostic delays. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(5):680-7.

74. Valenti M, Pavia G, Gargiulo L, Facheris P, Nucca O, Mancini L, et al. Impact of delay in follow-up due to COVID-19 pandemic on skin cancer progression: a real-life experience from an Italian hub hospital. *Int J Dermatol*. 2021;60(7):860-3.

75. Bartlett DL, Howe JR, Chang G, Crago A, Hogg M, Karakousis G, et al. Management of Cancer Surgery Cases During the COVID-19 Pandemic: Considerations. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(6):1717-20.

76. Baumann BC, MacArthur KM, Brewer JD, Mendenhall WM, Barker CA, Etzkorn JR, et al. Management of primary skin cancer during a pandemic: Multidisciplinary recommendations. *Cancer*. 2020;126(17):3900-6.

77. Hoellwerth M, Kaiser A, Emberger M, Brandlmaier M, Laimer M, Egger A, et al. COVID-19-Induced Reduction in Primary Melanoma Diagnoses: Experience from a Dermatopathology Referral Center. *J Clin Med*. 2021;10(18):4059.

78. Troesch A, Hoellwerth M, Forchhammer S, Del Regno L, Lodde G, Turko P, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of cutaneous melanomas: A retrospective cohort study from five European skin cancer reference centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(5):922-31.

79. Toma AO, Prodan M, Reddyreddy AR, Seclaman E, Crainiceanu Z, Bloanca V, et al. The Epidemiology of Malignant Melanoma during the First Two Years of the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20(1):305.

80. Kleemann J, Meissner M, Özistanbullu D, Balaban Ü, Old O, Kippenberger S, et al. Impact of the Covid-19 pandemic on melanoma and non-melanoma skin cancer inpatient treatment in Germany - a nationwide analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(10):1766-73.

81. Aabed H, Bloanca V, Crainiceanu Z, Bratosin F, Citu C, Diaconu MM, et al. The Impact of SARS-CoV-2 Pandemic on Patients with Malignant Melanoma at a Romanian

Academic Center: A Four-Year Retrospective Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14): 8499.

82. Shahid S, Gao J, Corriero AC, Roszpopa J, Miranda BH. A study of the effects of delayed patient presentation on cutaneous SCC progression. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022;75(2):722-9.

83. Davis CH, Ho J, Greco SH, Koshenkov VP, Vidri RJ, Farma JM, et al. COVID-19 is Affecting the Presentation and Treatment of Melanoma Patients in the Northeastern United States. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(3):1629-35.

84. Tejera-Vaquerizo A, Nagore E. Estimated effect of COVID-19 lockdown on melanoma thickness and prognosis: a rate of growth model. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):e351-e3.

85. Guven DC, Sahin TK, Yildirim HC, Cesmec E, Incesu FGG, Tahillioglu Y, et al. Newly diagnosed cancer and the COVID-19 pandemic: tumour stage migration and higher early mortality. *BMJ Support Palliat Care*. 2024;14:e456-61.

86. Maul LV, Jamiolkowski D, Lapidés RA, Mueller AM, Hauschild A, Garbe C, et al. Health Economic Consequences Associated With COVID-19-Related Delay in Melanoma Diagnosis in Europe. *JAMA Netw Open*. 2024;7(2):e2356479.

87. Renzi C, Mastroeni S, Passarelli F, Mannooranparampil TJ, Caggiati A, Potenza C, et al. Factors associated with large cutaneous squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(3):404-11.

88. Asai Y, Nguyen P, Hanna TP. Impact of the COVID-19 pandemic on skin cancer diagnosis: A population-based study. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248492.

89. Ferrara G, De Vincentiis L, Ambrosini-Spaltro A, Barbareschi M, Bertolini V, Contato E, et al. Cancer Diagnostic Delay in Northern and Central Italy During the 2020 Lockdown Due to the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Am J Clin Pathol*. 2021;155(1):64-8.

90. Anichini A, Asero S, Bersanelli M, Caracò C, De Giorgi V, Di Giacomo AM, et al. The effect of COVID-19 emergency in the management of melanoma in Italy. *Dermatology Reports*. 2021;13(1):8972.

91. Filoni A, Del Fiore P, Cappellesso R, Dall'Olmo L, Salimian N, Spina R, et al. Management of melanoma patients during COVID-19 pandemic in an Italian skin unit. *Dermatol Ther*. 2021;34(3):e14908.

