



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.elsevier.es/ad](http://www.elsevier.es/ad)



## REVISIÓN

### Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo

A. Nuño-González<sup>a,\*</sup>, F.J. Vicente-Martín<sup>a</sup>, F. Pinedo-Moraleda<sup>b</sup>  
y J.L. López-Estebanz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Dermatología, Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

<sup>b</sup> Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 25 de abril de 2011; aceptado el 29 de septiembre de 2011

Disponible en Internet el 17 de enero de 2012

#### PALABRAS CLAVE

Carcinoma  
epidermoide  
cutáneo;  
Factores de alto  
riesgo;  
Metástasis;  
Recidiva

#### KEYWORDS

Cutaneous squamous  
cell carcinoma;  
High-risk factors;  
Metastases;  
Recurrence

**Resumen** El carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) es la segunda neoplasia cutánea más frecuente y su incidencia está aumentando en las últimas décadas. La mayoría de los tumores se van a resolver con cirugía, pero alrededor de un 5% van a presentar metástasis locales y a distancia; esta proporción será mayor en algunos CEC que presenten determinados factores denominados de alto riesgo: tamaño tumoral (mayor de 2 cm), profundidad de invasión (superior a 2 mm), nivel de Clark (IV o superior), invasión perineural, invasión linfovascular, el grado de diferenciación (tumores pobremente diferenciados), tipo histológico (desmoplásico, adenoescamoso, enfermedad de Bowen invasiva o el CEC que aparece sobre un proceso inflamatorio crónico), inmunosupresión, infección por el virus del papiloma humano (VPH), localización en zonas de alto riesgo (pabellón auricular, mucosa labial), expresión de ciertos genes tumorales, o una inadecuada resección del tumor. La séptima y última clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ha incluido algunos de estos factores de riesgo obteniendo de esta forma un mejor estadiaje. Realizamos una revisión de todos los factores de mal pronóstico del CEC y analizamos la nueva clasificación de la AJCC, así como las opciones terapéuticas del CEC de alto riesgo.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

#### High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma

**Abstract** Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is the second most common form of skin cancer and its incidence has increased in recent decades. Most cSCCs are successfully treated by surgery, but local and distant metastases develop in approximately 5% of cases; this proportion is higher in certain forms of cSCC with high-risk factors, namely: tumor size >2 cm, depth >2 mm, Clark level  $\geq$ IV, perineural invasion, lymphovascular invasion, poor differentiation, certain histologic subtypes (desmoplastic or adenosquamous carcinoma, invasive Bowen disease, or a cSCC arising in areas of chronic inflammation), immunosuppression, human papillomavirus infection, high-risk anatomic location (pinna of the ear, labial mucosa), expression of certain

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [almudenanuno@hotmail.com](mailto:almudenanuno@hotmail.com) (A. Nuño-González).

Con tumor genes, and inadequate tumor resection. The latest TNM (tumor, lymph node, metastasis) classification of cSCC published by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) in the seventh edition of its Cancer Staging Manual now incorporates several of these risk factors to improve disease staging. We review all the factors currently considered to be markers of poor prognosis in cSCC and analyze the new AJCC classification and the different treatment options for high-risk cSCC.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

## Introducción

El carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) es la segunda neoplasia cutánea más frecuente después del carcinoma basocelular y su incidencia ha aumentado de forma considerable durante los últimos 20 años. Estudios epidemiológicos predicen un mayor incremento en la próxima década<sup>1-4</sup>. En España se estima una tasa anual de entre 72 por 100.000 habitantes para las mujeres y 100,8 por 100.000 habitantes para los varones<sup>5</sup>. La mayoría de los CEC están localizados y se resuelven habitualmente mediante la extirpación quirúrgica u otros procedimientos locales<sup>4,6,7</sup>. No obstante, existe un subgrupo de CEC con un comportamiento biológico más agresivo, que muestran gran tendencia a la recidiva local, a la diseminación linfática y en ocasiones, a la invasión de órganos distantes. El porcentaje de CEC primarios que metastatizarán es variable según las distintas series, habitualmente inferior al 5%. Éste será mayor en los CEC de alto riesgo<sup>8</sup>, que según los autores puede oscilar entre el 15<sup>2</sup> y el 38%<sup>1</sup>. Debido al aumento de la incidencia de este tipo de cáncer y el mal pronóstico en un subgrupo de pacientes, es importante el conocimiento de los factores de riesgo de los CEC para el desarrollo de recidivas locales y metástasis.

Se define como CEC de alto riesgo aquellos CEC que tienen un riesgo de recidiva, metástasis ganglionares y/o a distancia mayor del 5%, en base a las características del tumor y factores del propio paciente<sup>9</sup>. Recientemente se ha publicado la séptima edición de la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) de los carcinomas cutáneos no melanomas<sup>6,10</sup>. Las clasificaciones previas no eran adecuadas para estadificar a los pacientes con CEC. Actualmente, además del tamaño tumoral (mayor de 2 cm) se consideran otros datos importantes como la profundidad de invasión (superior a 2 mm), el nivel de Clark (IV o superior), la localización (pabellón auricular, mucosa labial) o el grado de diferenciación (tumores pobremente diferenciados)<sup>6,10</sup>. Si un tumor cumple dos o más de los criterios de «alto riesgo» pasaría a formar parte de una T superior del que le correspondería por el tamaño y como consecuencia tendría peor pronóstico (tablas 1 y 2). Otras modificaciones importantes de esta edición es que separa el CEC del resto de carcinomas cutáneos no melanoma, ya que el comportamiento de este tipo de tumor es distinto del carcinoma basocelular o del tumor de Merkel; lo que se pretende con esta separación es proporcionar una mejor aproximación pronóstica y por lo tanto, terapéutica. También se excluyen ciertas localizaciones específicas como los CEC de párpado, pene y vulva. Los autores argumentan que la mayoría de los CEC aparecen en la cabeza y el cuello<sup>4</sup>.

El de párpado se engloba dentro de los tumores oftalmológicos y el de pene y vulva se separa de la clasificación por su íntima asociación con el virus del papiloma humano (VPH) y distinto comportamiento biológico<sup>10</sup>. Con la séptima edición TNM de la AJCC se logra una mejor predicción del pronóstico del CEC, sin embargo, hay otros factores de alto riesgo no incluidos en esta clasificación y que conllevan una mayor tasa de recidiva y metástasis. El objetivo de este trabajo es revisar los factores relacionados con el CEC de alto riesgo y cuál es la influencia en el pronóstico y en el manejo terapéutico.

## Factores pronósticos del carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo

### Tamaño

Clásicamente el tamaño del tumor, entendido como diámetro horizontal mayor, se ha correlacionado con mayor tasa de recurrencias locales, de metástasis regionales y con una menor supervivencia. De hecho, era la única variable que se tenía en cuenta para determinar la T hasta la última clasificación de la AJCC (tabla 1)<sup>1</sup>. Esta importancia del tamaño tumoral se confirma tanto en estudios con análisis univariantes como multivariantes<sup>10</sup>. El límite del tamaño tumoral a partir del cual los tumores tienen mayor tendencia a metastatizar se ha establecido en varios trabajos en 2 cm. Así, tumores mayores de 2 cm tienen el doble de probabilidad de recurrir y tres veces más de metastatizar que aquellos menores<sup>1,6,10-13</sup>. No obstante, no debemos ignorar la posibilidad de que tumores menores de 2 cm puedan metastatizar, como se ha observado en un estudio prospectivo con 266 pacientes con CEC de cabeza y cuello metastático donde la mayoría de los pacientes tenían tumores con tamaño inferior a 2 cm<sup>9</sup>. Por ello es necesario valorar otros factores para determinar el riesgo de metastatizar del CEC<sup>2</sup>.

### Profundidad

La profundidad o el grosor tumoral se define como la zona de mayor invasión por el tumor medida en milímetros y sería el equivalente al Breslow en el melanoma<sup>14</sup> (fig. 1). Un aspecto importante es cómo se mide la profundidad del CEC, que no es tarea sencilla, debido a que en muchas ocasiones se presenta como una lesión ulcerada en el centro o de aspecto crateriforme. Además, los criterios entre patólogos pueden ser variables. En 2008 Branscht et al. estudiaron en 615 pacientes con CEC una serie de variables, entre ellas la

**Tabla 1** Clasificación actual del TNM según la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, de la séptima edición

<b>1.1 Tamaño del tumor</b>	
Tx	El tumor primario no se puede localizar
T0	No existe evidencia del tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Carcinoma de menos de 2 cm en su diámetro mayor de extensión con menos de dos factores de riesgo <sup>a</sup>
T2	Carcinoma de más de 2 cm en su diámetro mayor o tumor de cualquier tamaño con más de dos factores de riesgo <sup>a</sup>
T3	Invasión tumoral del maxilar, mandíbula, órbita o hueso temporal
T4	Invasión tumoral ósea o extensión perineural en la base craneal
<b>1.2 N: afectación de ganglios linfáticos</b>	
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados
N0	No existen metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un único ganglio linfático ipsilateral al tumor de 3 cm o menos en su mayor dimensión
N2	Metástasis en un ganglio linfático ipsilateral al tumor, mayor de 3 cm en su diámetro mayor pero menor de 6 cm. o múltiples ganglios ipsilaterales que no excedan los 6 cm o múltiples ganglios bilaterales o contralaterales no mayores de 6 cm
N2a	Metástasis en un ganglio linfático ipsilateral al tumor, mayor de 3 cm en su diámetro mayor, pero menor de 6 cm
N2b	Múltiples ganglios ipsilaterales que no excedan los 6 cm
N2c	Múltiples ganglios bilaterales o contralaterales no mayores de 6 cm
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su diámetro mayor
<b>1.3 M: metástasis a distancia</b>	
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

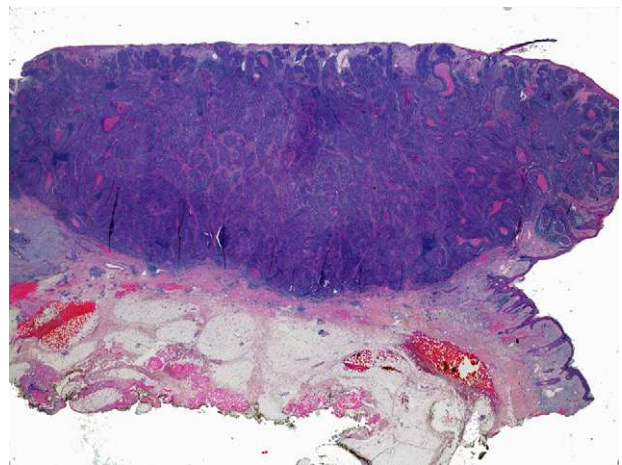
<sup>a</sup> Factores de alto riesgo para el tumor primario: profundidad/invasión de más de 2 mm de grosor; nivel de Clark mayor de IV; invasión perineural; localización anatómica (pabellón auricular o labios); grado de diferenciación histológica (pobremente diferenciado o no diferenciado).

profundidad del tumor, y el riesgo de metástasis<sup>11</sup>. Concluyeron que los CEC menores de 2 mm presentaban un riesgo de recidiva o metástasis prácticamente nulo. En los tumores de entre 2,1 y 6 mm el riesgo aumentaba hasta el 4%, y si el tumor era mayor de 6 mm de profundidad hasta un 16% presentaban metástasis. Veness et al. no observaron metástasis en los CEC menores de 2 mm. Sin embargo, el 17% de los tumores de entre 2 y 4 mm y el 83% de los tumores mayores de 4 mm desarrollaron metástasis<sup>15</sup>.

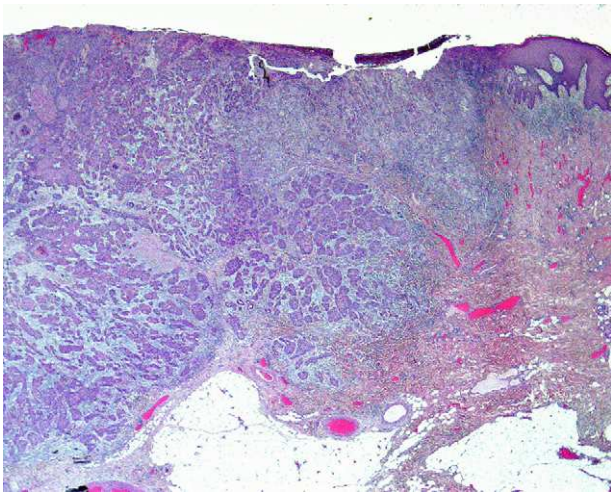
Por otra parte, la invasión de estructuras en profundidad o el nivel de Clark es importante en aquellas localizaciones donde la dermis y el tejido celular es más fino. Por ejemplo, un CEC en el pabellón auricular con el mismo grosor que uno en la espalda será más agresivo. Clayman et al. observaron

que los CEC con nivel de Clark superior a IV tenían peor pronóstico<sup>4</sup> (fig. 2).

El grosor del tumor y el nivel de invasión en profundidad son factores pronósticos importantes del CEC. Ambas variables han sido incluidas en la última edición de la AJCC como factores de alto riesgo (tabla 1.1). En la última clasificación de la AJCC también se ha incluido la infiltración ósea del

**Figura 1** Hematoxilina eosina 10×. Carcinoma epidermoide cutáneo pobremente diferenciado de morfología nodular.**Tabla 2** Estadaje del carcinoma epidermoide cutáneo

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Estadio IV	T1-T3	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
	T4	Cualquier N	
	Cualquier T	Cualquier M	M1

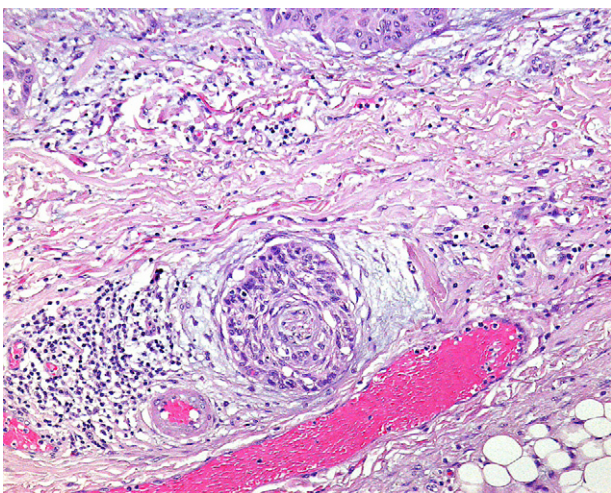


**Figura 2** Hematoxilina eosina 10×. Carcinoma epidermoide cutáneo, que invade hasta dermis profunda e hipodermis, Clark IV.

maxilar, mandíbula, órbita o hueso temporal, como T3 y la invasión de la base del cráneo como T4 (ésta última tiene peor pronóstico pues implica invasión ósea y perineural)<sup>10</sup>.

### Invasión perineural

Se define como la situación en la que las células del tumor se disponen alrededor de una vaina nerviosa y se diseminan a través del nervio, ya sea hacia la zona superficial o profunda<sup>16,17</sup> (fig. 3). Se produce en el 5-10% de los CEC. La invasión perineural del tumor puede ser clínica o anatomopatológica y se ha asociado a una mayor tasa de recidivas y/o de invasión de ganglios<sup>16</sup> incluso a una disminución de la supervivencia<sup>4</sup> (fig. 4). Cuando la invasión es clínica los síntomas pueden ser parestias, parestesias, dolor o disestesias; la invasión histológica se aprecia en el estudio de la muestra una vez extirpada; ambos factores se asocian a una peor evolución. La explicación a este fenómeno es la



**Figura 3** Hematoxilina eosina 100×. Carcinoma epidermoide cutáneo alrededor de una vaina nerviosa. En este tumor se aprecia claramente la invasión perineural.

diseminación del tumor a través de los nervios que se observa de forma parcheada. La invasión perineural se ha relacionado con una menor diferenciación del CEC, mayores tamaños tumorales y mayores tasas de recurrencia. Todos los estudios coinciden en que la invasión perineural es un factor de mal pronóstico<sup>10</sup>: los CEC con invasión perineural tienen un riesgo significativo superior de recidiva local, metástasis a distancia y muerte específica asociada a la enfermedad que los CEC sin invasión perineural<sup>18</sup>. Recientemente, Ross et al. han demostrado que la invasión perineural de nervios con un diámetro mayor de 0,1 mm se asociaba a metástasis<sup>19</sup>. Por ello, la invasión perineural de nervios con un diámetro menor de 0,1 mm no lo considerarían factor de riesgo, aunque se precisan más estudios sobre este aspecto.

### Invasión linfovascular

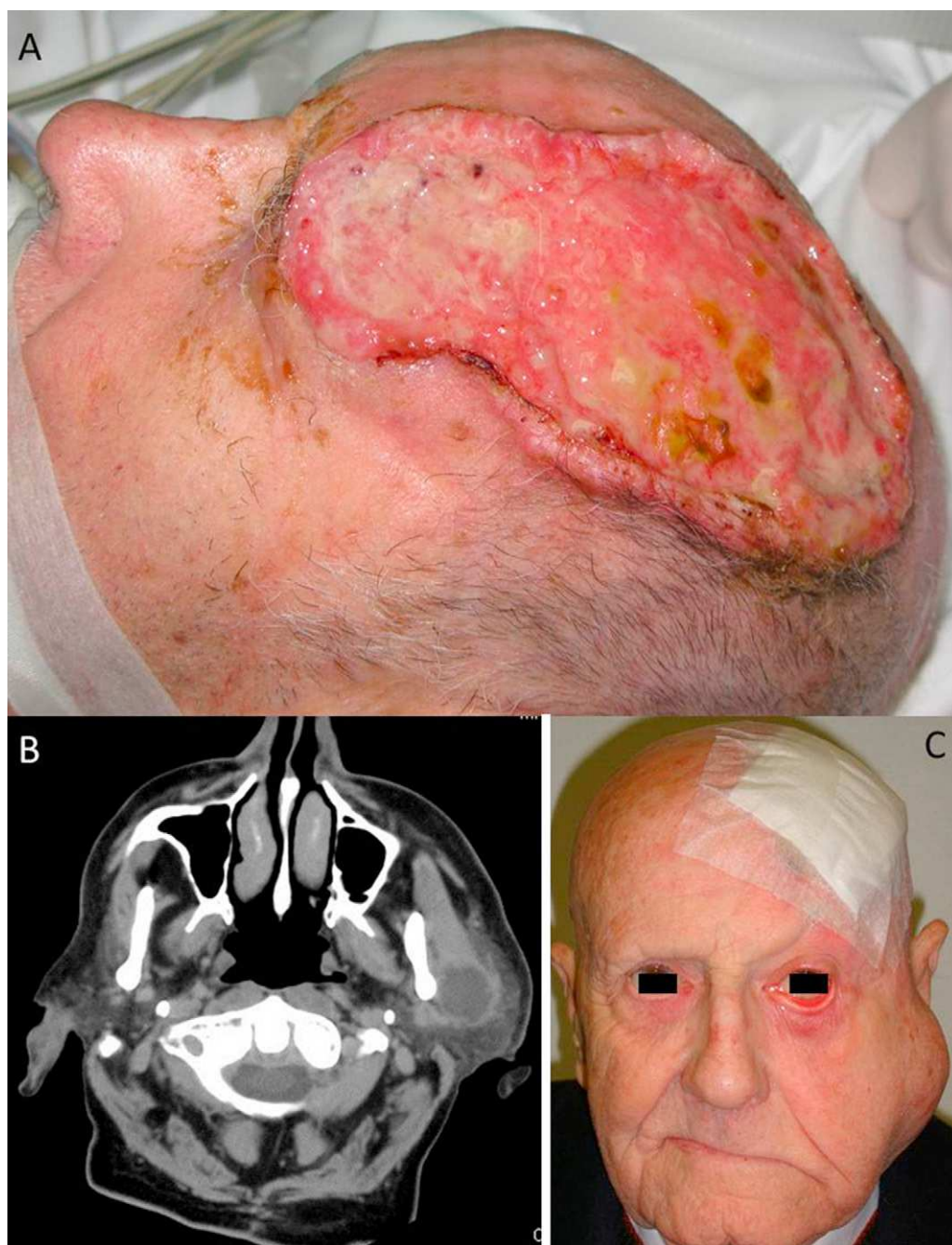
Los CEC con invasión linfovascular tienen un mayor riesgo de metástasis regionales. En un estudio se observó que el 40% de los pacientes con metástasis linfáticas tenían invasión linfovascular frente al 8% de los pacientes sin enfermedad metastásica y que además era un factor predictivo de metástasis en el análisis multivariante<sup>20</sup>. La invasión vascular produce una diseminación a través de la vía hematogena. Las zonas de metástasis más frecuentes son los pulmones, el hígado, el hueso, el cerebro o la piel<sup>12</sup>. Sin embargo, a diferencia de la invasión perineural, la invasión linfovascular no se considera en la mayoría de los trabajos, y por ello no se incluye en la última clasificación de la AJCC<sup>10</sup>.

### Tipo histológico

Existen diversos tipos histológicos del CEC y no todos presentan el mismo comportamiento. Cassarino et al. realizaron una revisión de los distintos tipos histológicos y la mayor o menor tendencia a metastatizar de los mismos<sup>21,22</sup>. Consideran de mayor agresividad el desmoplásico, el adenocarcinoma, la enfermedad de Bowen invasiva y el que denominan *de novo*, que es el que aparece sin lesión precursora previa tipo queratosis actínica, sino sobre una cicatriz o inflamación crónica<sup>22,23</sup>.

Posteriormente Yanofsky et al. realizan una nueva revisión de los tipos histológicos y coinciden en considerar el CEC *de novo* y el desmoplásico como lesiones tumorales de alto riesgo<sup>24</sup>. También mencionan el CEC de células claras. Esta variante histológica es poco frecuente, por lo que resulta difícil determinar estadísticamente su potencial metastásico. Sin embargo, estos autores observan que tiende a presentar invasión perineural y perivascular; y definen aquellos CEC que presentan «células tumorales aisladas infiltrando» como tumores con comportamiento más agresivo. Otros tipos de CEC, sobre todo el más frecuente, que es el que aparece sobre queratosis actínica (97%), tienen un comportamiento más benigno. Dentro de éstos, dividen los que se originan de una queratosis actínica hipertrófica o proliferativa que son los que pueden presentar un comportamiento más agresivo<sup>22,23</sup>.

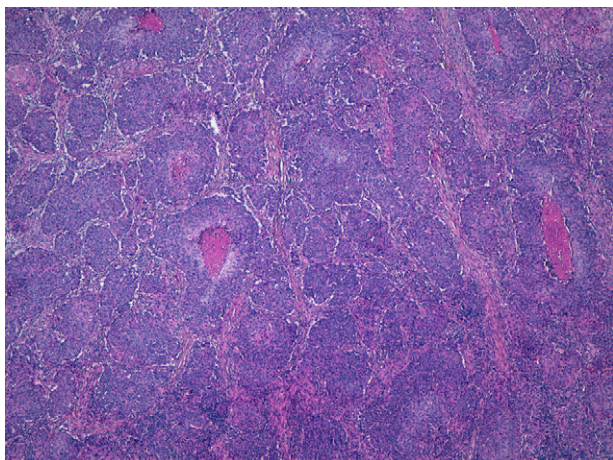
Hay que destacar, que sea del tipo histológico que sea el CEC, se debe también determinar el grado de diferenciación del tumor. Según la clasificación de Broders, los CEC se pueden dividir en grado I cuando el tumor tiene



**Figura 4** A) Carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) de gran diámetro en la zona frontoparietal izquierda de un paciente, este CEC tiene varios factores de alto riesgo como son el tamaño, la profundidad, un nivel Clark V (invade periostio) y pobre diferenciación. B) Imagen del mismo paciente con metástasis parotídeas de CEC visualizables en la tomografía axial computarizada. C) Imagen del mismo paciente intervenido del CEC, con metástasis parotídea ipsilateral y con parálisis facial asociada, debido a la invasión del VII par craneal por el CEC.

más del 75% de sus células diferenciadas; grado II sería cuando éstas comprenden entre el 50 y 75% del tumor, grado III cuando las células diferenciadas están entre el 25 y 50% y grado IV cuando son menos del 25%<sup>21</sup>. En la práctica habitual dividimos los CEC en bien diferenciados, moderadamente diferenciados o pobremente diferenciados. Lógicamente, son estos últimos los que presentan un comportamiento más agresivo<sup>1,6,10,22</sup>. Según la AJCC se considera un CEC pobremente diferenciado cuando presenta necrosis,

invasión profunda, alta actividad mitótica y pobre diferenciación con células de morfología espiculada. Son varios los estudios que han probado una mayor tendencia a metastatizar de los CEC pobremente diferenciados<sup>4,13</sup> (fig. 5). Por lo tanto, se debe realizar una adecuada clasificación histológica del tumor para determinar el riesgo asociado al mismo<sup>22</sup>. La séptima clasificación de la AJCC incluye el que el tumor sea pobremente diferenciado como un factor de mal pronóstico<sup>10</sup>.



**Figura 5** Hematoxilina eosina 40×. Carcinoma epidermoide cutáneo pobremente diferenciado. Se observan los nidos de células tumorales con necrosis central en algunas zonas.

### Inmunosupresión

Los pacientes inmunosuprimidos, especialmente los receptores de trasplante de órgano sólido como riñón o corazón presentan con mayor frecuencia CEC y además con un comportamiento mucho más agresivo que el de la población general<sup>15,17</sup>. Farasat et al., en la última clasificación de la AJCC recomiendan tener en cuenta esta variable, aunque no se haya incluido, pudiendo expresarse como una «I» al lado del estadije<sup>10</sup>. Si la proporción de carcinomas basocelulares frente a CEC en la población general es de 4:1 esta tendencia se invierte en los pacientes trasplantados de órgano sólido<sup>1</sup>, siendo de 1:1,8 a 1:15, según las series<sup>10,17</sup>. El hecho de que presenten menos carcinomas basocelulares puede estar explicado porque los pacientes que presentan CEC y basocelulares se ha demostrado que presentan una menor probabilidad de desarrollar carcinomas basocelulares. Aunque este hecho ocurre cuando se comparan pacientes con CEC y carcinoma basocelular con pacientes que presentan solo carcinomas basocelulares, sin considerarse la inmunosupresión<sup>25</sup>.

La probabilidad de desarrollar un CEC depende también del tipo de trasplante. Los trasplantados de corazón tienen mayor probabilidad de presentar CEC que los de riñón y éstos, más que los de hígado<sup>9</sup>. Parece que esta tendencia está en relación con la mayor inmunosupresión que se utiliza en los trasplantados de corazón, con respecto a los de riñón y por último, los menos inmunosuprimidos serían los trasplantados de hígado<sup>10,12</sup>. Posiblemente el estado de inmunosupresión permite un mayor avance del tumor. Sin embargo, recientemente se ha postulado que el VPH pueda jugar un papel en la oncogénesis de los CEC en estos pacientes, precipitando su desarrollo<sup>26,27</sup>.

Pero los pacientes inmunosuprimidos no solo van a presentar una mayor tasa de CEC, sino que estos van a ser más agresivos y con tendencia a metastatizar. Se han descrito porcentajes de metástasis de aproximadamente un 12,9% en estos pacientes<sup>1</sup>.

La inmunosupresión asociada a la infección por el VIH no se relaciona con el desarrollo de CEC de alto riesgo, a excepción del CEC perianal, donde la infección por VPH juega un

papel oncogénico crucial. Los pacientes con leucemia linfática crónica desarrollan CEC más agresivos y recurrentes. Generalmente tienen factores de alto riesgo como diámetros mayores de 2 cm, invasión perineural o tumores pobremente diferenciados<sup>28</sup>.

### Infección por el VPH

A diferencia que en el CEC de mucosas, en el que el VPH ha demostrado una relación causal clara, dicha relación no se ha probado claramente en el CEC. Hay diversos tipos de VPH, el alfa es el que se encuentra en mucosas y el que se relaciona con el carcinoma de cérvix, entre otros. El betaVPH es el relacionado con el CEC<sup>1,29</sup>. Se ha observado en diversos estudios que los pacientes inmunosuprimidos presentan más genotipos de VPH que los pacientes inmunocompetentes, aunque la incidencia es alta también en estos últimos. Se estima que el 90% de los CEC de inmunosuprimidos y el 50% de los pacientes inmunocompetentes están infectados por betaVPH<sup>26,29</sup>. En pacientes ancianos también se ha observado infección por un mayor número de serotipos de VPH, probablemente por la inmunosupresión relativa asociada a la edad o la llamada inmunosenescencia<sup>29</sup>. Según las series de pacientes, el serotipo más frecuente fue el 23, en otras series el 8 y el 5<sup>26</sup>, aunque se pueden asociar otros serotipos<sup>30</sup>. Dependiendo de la zona geográfica los serotipos pueden variar<sup>31</sup>. La relación del VPH y la mayor agresividad del CEC no ha sido probada. Las mutaciones en el gen EVER1 y EVER2 se asocian con mayor riesgo de presentar VPH y más probabilidad de desarrollar CEC<sup>31</sup>.

### Zonas de alto riesgo y zonas de drenaje

Recientemente, en la séptima clasificación de la AJCC se han especificado dos localizaciones anatómicas de alto riesgo: el labio y el pabellón auricular<sup>10</sup>. Si la proporción de CEC que metastatizan suele ser del 2-6% en estas localizaciones aumenta hasta el 14-16%<sup>32</sup>, por lo que empeora el estadio<sup>10</sup>. Clásicamente se atribuía a que son zonas ricamente inervadas y vascularizadas, con poco tejido subcutáneo, lo que facilitaría la invasión de estructuras profundas y la rápida diseminación (fig. 6). Sin embargo, en un estudio prospectivo Branscht et al. no observaron mayor porcentaje de metástasis ni recidivas de CEC en labio respecto de otras localizaciones, lo que sí acontecía con el CEC en el pabellón auricular<sup>11</sup>. Otros autores añaden el cuero cabelludo, sobre todo en los pacientes con alopecia androgenética, como una zona de alto riesgo por tratarse de una localización con daño actínico crónico<sup>33</sup>. Los CEC que asientan sobre procesos inflamatorios crónicos, lo que algunos autores denominan CEC *de novo* tienen un comportamiento más agresivo<sup>13</sup>. Se han definido sobre multitud de procesos crónicos: cicatrices de quemaduras, úlceras crónicas, lupus eritematoso, fístulas de osteomielitis crónica, lepra, hidradenitis supurativa, granulomas inguinales, eritema *ab igne*, poiquilodermia congénita, epidermolísis ampollosa distrofica, poroqueratosis de Mibelli, necrobiosis lipoidica, líquen escleroatrófico, lupus vulgar incluso sobre quistes epidérmicos<sup>23,34</sup>. La tasa de metástasis de estos CEC es de hasta el 38% según algunos autores, y además, en muchas ocasiones se retrasa el diagnóstico<sup>1</sup>. Los CEC de zonas que



**Figura 6** Carcinoma epidermoide cutáneo en labio inferior. Esta zona se considera de alto riesgo y se ha incluido en la última clasificación de la AJCC.

drenan a la parótida, que por orden de frecuencia son: mejilla, pabellón auricular, sien, frente y cuero cabelludo, son de peor pronóstico<sup>35</sup> (fig. 7). Diversos autores han demostrado que las metástasis parotídeas se relacionan con un peor control de la afección y que la presencia de adenopatías metastásicas cervicales empeora el pronóstico más que las adenopatías parotídeas aisladas. Por ello, propusieron una clasificación que diferenciase entre metástasis parotídeas (P) y metástasis cervicales (N)<sup>32,36</sup>. Las metástasis parotídeas son predictores de una mala evolución, pero si también hay afectación cervical, el pronóstico empeora. En la práctica habitual esta clasificación no se utiliza y no ha sido incluida en la última actualización de la AJCC<sup>10</sup>.

### Lesiones inadecuadamente extirpadas o con tendencia a la recurrencia

Los CEC que han sido inadecuadamente extirpados, con márgenes histológicos afectados por el tumor o muy ajustados; o aquellos que pese a tener márgenes libres en el estudio histológico tienden a recidivar, se asocian a un peor control de la patología<sup>1,4,17</sup>. Un tumor con márgenes afectos puede recidivar en un 50%<sup>15</sup> y por lo tanto, también metastatizar. Los márgenes predeterminados de extirpación del CEC no están bien establecidos. Al menos deben ser de 2-4 mm, y mayor en tumores más profundos<sup>17</sup>. Odonne et al. reportaron que un 57% de los pacientes con metástasis ganglionares de su estudio tenían CEC con márgenes afectados por el tumor o muy ajustados (menos de 2 mm)<sup>8</sup>. En otro estudio, el 51% de los pacientes que desarrollaban metástasis ganglionares tenían una lesión primaria recurrente<sup>15</sup>. Por lo tanto, un tumor inadecuadamente extirpado, ya sea con márgenes afectos o muy próximos al borde debe considerarse como un tumor con elevado riesgo de recidiva.

### Expresión de genes tumorales y marcadores genéticos

Diversos marcadores histológicos y genéticos se asocian con un comportamiento más agresivo del CEC. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), supone un factor de mal pronóstico, y los tumores que lo expresan son más agresivos<sup>35,37</sup>; sin embargo, representa una posible diana terapéutica, ya que el bloqueo de esta vía ha demostrado aumentar la supervivencia. Existen otras proteínas que, expresadas en el CEC se asocian a mal pronóstico: el STAT 3 se ha asociado a una pobre diferenciación; la E-caderina, a metástasis linfática, el CD44 se asocia con el CEC recurrente



**Figura 7** A. CEC en mejilla. B. Se aprecia la cicatriz de extirpación del tumor y macroscópicamente una adenopatía en la zona de drenaje del CEC, con metástasis parotídea asociada, lo que empeora el pronóstico del paciente. CEC: carcinoma epidermoide cutáneo.

**Tabla 3** Resumen de los factores de alto riesgo asociados al carcinoma epidermoide cutáneo

- Tamaño (diámetro mayor de 2 cm)
- Profundidad (mayor de 2 mm)
- Invasión perineural
- Invasión linfovascular
- Tipo histológico (desmoplásico, adenoescamoso, enfermedad de Bowen invasiva o el CEC que aparece sobre un proceso inflamatorio crónico)
- Grado de diferenciación (tumores pobremente diferenciados)
- Inmunosupresión del paciente
- Infección por VPH
- Zonas de alto riesgo (pabellón auricular, mucosa labial)
- Zonas de drenaje
- Lesiones inadecuadamente extirpadas o con tendencia a la recurrencia
- Expresión de genes tumorales

CEC: carcinoma epidermoide cutáneo; VPH: virus del papiloma humano.

y el Ets-1 parece que está implicado en la patogenia del CEC invasivo<sup>1</sup>.

### Manejo del carcinoma epidermoide de alto riesgo

El primer paso en el tratamiento de los CEC de alto riesgo es identificarlos empleando los factores descritos previamente (tabla 3). Sin embargo, no existe ningún modelo pronóstico para el CEC en el que podamos determinar el riesgo individual de metástasis y muerte con seguridad y confianza, lo que complica las decisiones a tomar y justifica la falta de uniformidad en el tratamiento<sup>28</sup>.

El número de factores que determinan si un CEC es de alto riesgo es motivo de debate. Para la mayoría de los autores, la presencia de uno solo de todos ellos ya es suficiente. Sin embargo, hay autores que abogan por dos o más factores<sup>15</sup>. Aun así, la mayor parte de los pacientes se presentan con CEC que tienen varios factores de alto riesgo (fig. 8).

La mayoría de las metástasis de CEC aparecen entre el primer y segundo año del diagnóstico inicial<sup>1</sup>. No obstante, algunos estudios describen presentación de las metástasis más tardía (hasta en los primeros 5-10 años)<sup>7,12</sup>. Habitualmente se detectan las metástasis linfáticas regionales después de haber recibido tratamiento para el tumor primario y no de forma concomitante<sup>8</sup>. La diseminación a ganglios linfáticos locorregionales constituye el 80% de las metástasis. La diseminación a órganos sólidos a distancia se realiza de forma preferente a pulmón, hígado, cerebro, piel o hueso<sup>8</sup>.

Los CEC son más frecuentes en cabeza y cuello, por lo que habitualmente las metástasis regionales se desarrollarán en la parótida y/o ganglios cervicales<sup>4,32</sup>. La distribución de las adenopatías en tumores en otras localizaciones dependerá de la localización del tumor; así, en extremidades superiores e inferiores se localizarán en axilas e ingles, respectivamente; y en los localizados en el tronco es variable.

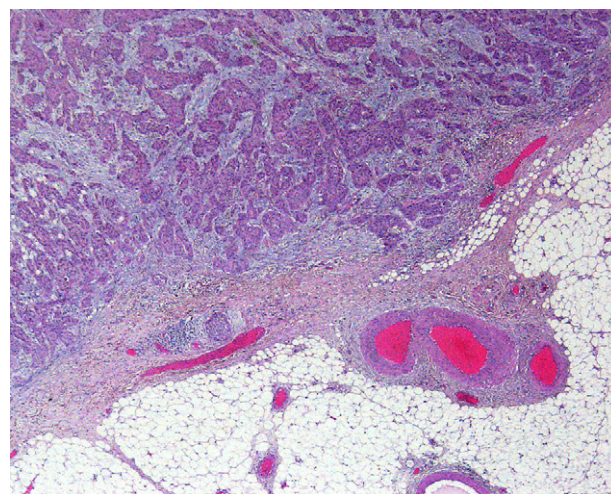
El tratamiento de elección de los CEC con factores de alto riesgo es la cirugía micrográfica de Mohs<sup>38</sup> o la cirugía

estándar con márgenes suficientes para que los bordes quirúrgicos estén libres de infiltración neoplásica. Una vez intervenido, el paciente debe seguir revisiones periódicas para descartar recurrencias locales o a distancia. Se ha propuesto realizar técnicas de imagen periódicas y revisiones clínicas cada 4-6 meses a los pacientes con CEC de alto riesgo. No existe consenso ni estudios suficientes que confirmen la necesidad de realizar radioterapia adyuvante, biopsia del ganglio centinela o linfadenectomía profiláctica<sup>18,39,40</sup>.

### Estadaje del tumor

Antes de realizar cualquier tratamiento, debe hacerse un examen riguroso para descartar adenopatías regionales. En caso de existir, hay que confirmar que se trata de metástasis mediante una punción aspiración con aguja fina o biopsia excisional<sup>28</sup>.

En la detección de la extensión tumoral subclínica los estudios de imagen radiológicos constituyen el método de elección; sin embargo, no se ha establecido cuál es la prueba de imagen más adecuada ni qué subgrupo de pacientes requerirían dichos estudios. La ecografía de los ganglios cervicales es una técnica barata y de alta sensibilidad, recomendada por diversos autores para el seguimiento de los CEC, sobre todo los de alto riesgo<sup>11,41</sup>. Además, puede ser una herramienta útil en el despistaje y seguimiento de los pacientes con CEC de alto riesgo de cabeza y cuello ya que los ganglios son habitualmente superficiales<sup>28</sup>. En general, la tomografía axial computarizada es más útil para detectar la existencia de necrosis ganglionar central, extensión extracapsular, invasión de la base del cráneo o afectación del cartílago<sup>42</sup>. Por el contrario, la resonancia magnética es más sensible en los tumores neurotrópicos, definición de planos tisulares y en la diferenciación de tejidos conectivos densos del músculo<sup>43</sup>. La tomografía por emisión de positrones es recomendable emplearla en la



**Figura 8** Hematoxilina eosina 20×. CEC en el que microscópicamente se aprecian varios factores de alto riesgo como son una moderada-pobre diferenciación histológica, una invasión en profundidad o Clark IV e invasión perineural de una vaina nerviosa por el CEC.



detección de metástasis en áreas necrosadas, fibrosas o post-radioterapia por lo que se emplea después de la cirugía o la radioterapia, para determinar enfermedad persistente o recurrente y el grado de ésta<sup>44</sup>.

### Valoración del estado inmune

Otro aspecto importante a tener en cuenta es la evaluación del estado inmune del paciente, especialmente en receptores de trasplantes de órganos sólidos que tienen un elevado riesgo de desarrollar CEC recurrentes y metastáticos<sup>8,13,15,45</sup>. La disminución de la inmunosupresión se ha asociado con un descenso en la formación de nuevos CEC y mejoría de la evolución del CEC agresivo<sup>28</sup>. Por ello, en pacientes inmunosuprimidos que presenten CEC, se recomienda valorar disminuir la inmunosupresión; esto debe llevarse a cabo de forma multidisciplinar, entre el equipo de trasplante u oncológico y el dermatólogo. Hay que tener en cuenta, que la inmunosupresión en monoterapia conlleva menor riesgo que los pacientes multitratados. Por otra parte, los nuevos agentes inmunosupresores, como el sirolimus, se asocian con menor incidencia de desarrollo de CEC cuando se compara con los inhibidores de la calcineurina<sup>28</sup>.

Otro factor claramente relacionado es la exposición solar, ya que estos pacientes poseen menos mecanismos reparadores ante un daño actínico tanto agudo como crónico, por lo que la alta fotoprotección debe ser una medida obligada en estos pacientes. Incluso una revisión dermatológica periódica dada la mayor tendencia a desarrollar tumores cutáneos y el diagnóstico precoz son la herramienta más eficaz para tratarlos<sup>31</sup>.

### Cirugía estándar y cirugía micrográfica de Mohs

A pesar de que existen diversas opciones terapéuticas de los CEC de alto riesgo, la extirpación quirúrgica completa, con márgenes histológicos libres de neoplasia, continúa siendo el mejor tratamiento. Otras alternativas como la crioterapia, electrocoagulación, tratamientos tópicos (imiquimod, 5-fluoruracilo, retinoides tópicos) o terapia fotodinámica<sup>1,46</sup> no se recomiendan para el CEC que tenga factores de alto riesgo.

Debemos realizar una adecuada extirpación quirúrgica de la lesión tumoral, con márgenes, entre 4 y 10 mm, dependiendo del tamaño del tumor<sup>1,11</sup>. En lesiones tumorales menores de 2 cm de diámetro, el 95% se resuelven con un margen de 4 mm; sin embargo, los tumores mayores requieren al menos 6 mm o más de margen para alcanzar bordes libres<sup>1</sup>. Sin embargo, en estos casos es preferible realizar cirugía micrográfica de Mohs.

La cirugía micrográfica de Mohs es el tratamiento de elección de los CEC de alto riesgo. Aunque las tasas de curación son más altas que con la cirugía estándar, éstas decrecen en los tumores mayores de 2 cm en diámetro, pobremente diferenciados o recurrentes. No existen estudios comparativos entre la cirugía de Mohs y la cirugía estándar en el tratamiento de los CEC de alto riesgo. Otra indicación de esta cirugía sería los CEC con infiltración perineural. En los CEC con invasión ósea, afectación por contigüidad de la glándula parótida, metástasis en tránsito o extensión a lo largo de ramas nerviosas mayores, la cirugía de Mohs no es útil para

obtener una extirpación completa del tumor y se requiere un abordaje multidisciplinar<sup>19</sup>.

### Biopsia del ganglio centinela

No existe consenso sobre la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BGC) a los pacientes con CEC de alto riesgo. Con esta técnica podemos evitar linfadenectomías profilácticas innecesarias y detectar micrometástasis, con lo que el paciente se beneficiaría de un tratamiento precoz, es decir, de una linfadenectomía cuando clínica o radiológicamente todavía no se habría detectado enfermedad metastásica ganglionar. La BGC presenta mucha menor morbilidad que la linfadenectomía, sin embargo hasta la fecha no existen estudios prospectivos comparativos entre la realización de BGC y linfadenectomía profiláctica, que serían necesarios para determinar si esta nueva técnica aumenta la supervivencia<sup>47</sup>. Diversos autores recomiendan realizar este procedimiento a pacientes con CEC pobremente diferenciados, mayores de 4 cm, recurrentes, CEC sobre lesiones inflamatorias crónicas o cicatrices, originados en el labio o pabellón auricular y en pacientes inmunodeprimidos<sup>40</sup>. Pero otros autores lo amplían a cualquier paciente con CEC que presente factores de alto riesgo<sup>35</sup>.

### Linfadenectomía profiláctica

La linfadenectomía profiláctica consiste en extirpar las adenopatías cervicales ipsilaterales cuando el tumor es NO, definido clínicamente o por técnicas de imagen. Algunos autores la recomiendan en presencia de factores de alto riesgo<sup>1</sup>. En un estudio realizado por Veness se observó que hasta en un 24% de pacientes sin evidencia de adenopatías clínicamente en los que se realizó linfadenectomía profiláctica presentaban metástasis locales<sup>17</sup>. Pero determinar cuándo realizar la intervención únicamente por presentar factores de alto riesgo es controvertido<sup>33</sup> ya que es una intervención quirúrgica agresiva, con una importante morbilidad asociada y los pacientes que presentan CEC de alto riesgo suelen tener una edad avanzada y comorbilidades, lo que limita aún más su indicación.

### Radioterapia

La radioterapia es una opción de tratamiento para el CEC de alto riesgo. En estos tumores los resultados suelen ser inferiores a la cirugía y su empleo se limita por la imposibilidad de confirmar los márgenes, especialmente en tumores de gran tamaño o que invaden en profundidad. Se reserva para pacientes de edad avanzada con tumores inoperables. Sin embargo, en algunas localizaciones, como el labio inferior, la respuesta es similar al tratamiento quirúrgico y los resultados funcionales y cosméticos pueden ser superiores<sup>17</sup>.

### Radioterapia adyuvante

El tratamiento adyuvante con radioterapia se ha empleado en algunos pacientes con carcinomas epidermoides de alto riesgo, especialmente en aquellos con invasión perineural,

márgenes quirúrgicos positivos (o no determinados) o metástasis en tránsito. No existen estudios randomizados comparando el beneficio de la adyuvancia de la radioterapia a la cirugía frente al tratamiento quirúrgico en monoterapia<sup>18</sup>, por lo que es controvertido el beneficio de esta técnica aunque son diversos autores los que la recomiendan<sup>17,18,35</sup>.

Los CEC con invasión perineural significativa (diámetro de los nervios superiores a 0,1 mm) tienen unos porcentajes más altos de recurrencia, incluso cuando han sido extirpados con márgenes quirúrgicos libres. En estos casos la radioterapia adyuvante estaría indicada, aunque su utilidad no ha sido claramente establecida<sup>19</sup>. En aquellos casos con invasión perineural cuya resección quirúrgica completa no sea posible se deberá tratar con radioterapia aunque el pronóstico es desfavorable<sup>39</sup>. También se ha empleado radioterapia adyuvante en CEC con márgenes quirúrgicos afectos o no determinados, pero el riesgo de recurrencia local, regional o a distancia es superior que cuando los márgenes están libres de infiltración neoplásica<sup>28</sup>.

### Quimioterapia

Hoy en día disponemos de quimioterápicos que han demostrado un aumento de la supervivencia en pacientes con CEC de alto riesgo o localmente avanzados. En pacientes inmunosuprimidos los retinoides orales disminuyen el número de CEC y recidivas, por lo que su uso en pequeñas dosis está indicado en aquellos pacientes que presenten varios CEC de alto riesgo<sup>45,46</sup>. La capecitabina oral, o su forma activa, el 5 fluoruracilo oral, han demostrado ser efectivos para el tratamiento del CEC localmente avanzado<sup>1</sup>; la asociación de este fármaco con interferón alfa subcutáneo durante 2-3 semanas se ha utilizado también con buenos resultados; incluso la combinación de retinoides orales con interferón alfa subcutáneo<sup>28,46</sup>. Otros fármacos que presentan buenos datos preliminares son los que actúan por la vía del bloqueo del EGFR, un receptor expresado en los CEC más agresivos<sup>46</sup> como gefitinib, que se ha utilizado en algunos ensayos, demostrando una mayor supervivencia en CEC. Dichos fármacos se utilizan en otros carcinomas como el de pulmón o el colorrectal demostrando aumentar la supervivencia. Cetuximab, actúa también por esta vía y se han observado resultados positivos con su utilización solo o en asociación a 5 fluoruracilo y cisplatino, y ha demostrado mejorar el pronóstico en pacientes con CEC localmente avanzado, asociado o no a radioterapia<sup>46,48-50</sup>.

### Conclusiones

La definición de CEC de alto riesgo no está bien establecida. Se define como CEC que tiene un riesgo de recidiva, metástasis ganglionares y/o a distancia mayor del 5%. Esto va a estar determinado por la presencia de unos factores denominados de alto riesgo. Recientemente se ha modificado la séptima y última clasificación para el CEC de la AJCC, se han añadido factores que influyen en una peor evolución con lo que se logra un mejor estadiaje y pronóstico de los pacientes. Pero existen otras variables que han demostrado estar asociados a peor evolución y que no se han incluido. Hemos resumido los factores asociados al CEC de alto riesgo, que

son tamaño tumoral (mayor de 2 cm), profundidad de invasión (superior a 2 mm), nivel de Clark (IV o superior), invasión perineural, invasión linfovascular, el grado de diferenciación (tumores pobremente diferenciados), tipo histológico (desmoplásico, adenoescamoso, enfermedad de Bowen invasiva o el CEC que aparece sobre un proceso inflamatorio crónico), inmunosupresión, infección por VPH, localización en zonas de alto riesgo (pabellón auricular, mucosa labial), expresión de ciertos genes tumorales, o una inadecuada resección del tumor.

Respecto al manejo terapéutico del CEC de alto riesgo debemos detectar los factores asociados, realizar un adecuado estadiaje y valorar el grado de inmunosupresión. Tratar quirúrgicamente el tumor, ya sea con márgenes suficientes o preferiblemente con cirugía de Mohs. Se debe considerar la realización de biopsia de ganglio centinela o linfadenectomía en determinados casos, aunque no existe consenso sobre si la realización de biopsia de ganglio centinela aumenta la supervivencia. Diversos autores recomiendan realizar este procedimiento a pacientes con CEC pobremente diferenciados, mayores de 4 cm, recurrentes, CEC sobre lesiones inflamatorias crónicas o cicatrices, originados en el labio o pabellón auricular y en pacientes inmunodeprimidos, pero otros autores lo amplían a cualquier paciente con CEC que presente factores de alto riesgo. La radioterapia o radioterapia adyuvante también puede ser útil en determinadas ocasiones y la quimioterapia, que se utiliza en algunos casos de CEC con diseminación a distancia presenta buenos resultados.

Por lo tanto, es muy importante identificar a los pacientes que presenten CEC de alto riesgo para realizar un seguimiento más estrecho, una detección precoz de recidivas y metástasis y un tratamiento más agresivo para disminuir la morbimortalidad asociada a esta enfermedad.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. García-Zuazaga J, Olbricht SM. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Adv Dermatol*. 2008;24:33-57.
2. Palme CE, MacKay SG, Kalnins I, Morgan GJ, Veness MJ. The need for a better prognostic staging system in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;15:1036.
3. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol*. 2002;146:1-6.
4. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:759-65.
5. Aceituno-Madera P, Buendia-Eisman A, Arias-Santiago S, Serrano Ortega S. Evolución de la incidencia del cáncer de piel en el período 1978-2002. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:39-46.
6. Bueth D, Warner C, Miedler J, Cockerell CJ. Focus issue on squamous cell carcinoma: practical concerns regarding the 7th edition AJCC staging guidelines. *J Skin Cancer*. 2011;2011:156391.
7. Lansbury L, Leonardi-Bee J, Perkins W, Goodacre T, Bath-Hetxall FJ, Tweed JA. Interventions for non-metastatic

- squamous cell carcinoma of the skin. En: *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2009. Issu 3, Art. No.: CD007869. DOI: 10.1002/14651858.CD007869.
8. Oddone N, Morgan GJ, Palme CE, Perera L, Shannon J, Wong E, et al. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the Immunosuppression, Treatment Extranodal spread, and Margin status (ITEM) prognostic score to predict outcome and the need to improve survival. *Cancer*. 2009;115:1883-91.
  9. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer*. 2006;106:2389-96.
  10. Farasat S, Yu SS, Neel VA, Nehal KS, Lardaro T, Mihm MC, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: Creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:1051-9.
  11. Brantsch KD, Meisner C, Schönfish B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008;9:713-20.
  12. Weinberg AS, Ogle CA, Shim EK. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: an update. *Dermatol Surg*. 2007;33:885-99.
  13. Mullen JT, Feng L, Xing Y, Mansfield PF, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:902-9.
  14. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, et al. British Association of Dermatologists Clinical Standards Unit. Revised U. K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br J Dermatol*. 2010;163:238-56.
  15. Veness MJ. Defining patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol*. 2006;47:28-33.
  16. Garcia-Serra A, Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Williams LS, et al. Carcinoma of the skin with perineural invasion. *Head Neck*. 2003;25:1027-33.
  17. Veness MJ. Treatment recommendations in patients diagnosed with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas Radiol*. 2005;49:365-76.
  18. Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, Smith N, Klein RQ, Schmults CD. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg*. 2009;35:574-85.
  19. Ross AS, Whalen FM, Elenitsas R, Xu X, Troxel AB, Schmults CD. Diameter of involved nerves predicts outcomes in cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an investigator-blinded retrospective cohort study. *Dermatol Surg*. 2009;35:1859-66.
  20. Moore BA, Weber RS, Prieto V, El-Naggar A, Holsinger FC, Zhou X, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2005;115:1561-7.
  21. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part one. *J Cutan Pathol*. 2006;33:191206.
  22. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part two. *J Cutan Pathol*. 2006;33:26179.
  23. Sabat M, Ribera M, Casanova JM, Bielsa I, Fuente MJ, Ferrándiz C. Carcinoma epidermoide sobre lupus vulgar. *Actas Dermosifiliogr*. 2003;94:616-9.
  24. Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer*. 2011;2011:210813.
  25. Ramachandran S, Rajaratnam R, Smith AG, Lear JT, Strange RC. Patients with both basal and squamous cell carcinomas are at a lower risk of further basal cell carcinomas than patients with only a basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:247-51.
  26. de Koning MN, Weissenborn SJ, Abeni D, Bouwes Bavinck JN, Euvrard S, Green AC, et al. Prevalence and associated factors of betapapillomavirus infections in individuals without cutaneous squamous cell carcinoma. *J Gen Virol*. 2009;90:1611-21.
  27. Bouwes Bavinck JN, Neale RE, Abeni D, Euvrard S, Green AC, Harwood CA, et al. Multicenter study of the association between betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2010;70:9777-86.
  28. Jennings L, Schmults D. Management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2010;3:39-48.
  29. Patel AS, Karagas MR, Pawlita M, Waterboer T, Nelson HH. Cutaneous human papillomavirus infection, the EVER2 gene and incidence of squamous cell carcinoma: a case-control study. *Int J Cancer*. 2008;122:2377-9.
  30. Carnero L, Soloeta R, Arbide N, González-Pérez R. Carcinoma epidermoide sobre queratosis seborreica. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:621-2.
  31. Casabonne D, Waterboer T, Michael KM, Pawlita M, Lally A, Mitchell L, et al. The sero-epidemiology of human papillomavirus among caucasian transplant recipients in the UK. *Infect Agent Cancer*. 2009;4:13.
  32. Ch'ng S, Maitra A, Allison RS, Chaplin JM, Gregor RT, Lea R, et al. Parotid and cervical nodal status predict prognosis for patients with head and neck metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2008;98:101-5.
  33. Howle JR, Morgan GJ, Kalnins I, Palme CE, Veness MJ. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp. *ANZ J Surg*. 2008;78:449-53.
  34. Antón-Badiola I, San Miguel-Fraile P, Peteiro-Cancelo A, Ortiz-Rey JA. Carcinoma epidermoide desarrollado sobre quiste de inclusión epidérmica cutánea. Presentación de un nuevo caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:349-53.
  35. Bumpous J. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the parotid and cervical lymph nodes: treatment and outcomes. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17:122-5.
  36. O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, Pathak I, Lauer CS, Jackson MA. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck*. 2002;24:417-22.
  37. Ch'ng S, Low I, Ng D, Brasch H, Sullivan M, Davis P, et al. Epidermal growth factor receptor: a novel biomarker for aggressive head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2008;39:344-9.
  38. Jambusaria-Pahlajani A, Hess SD, Katz KA, Berg D, Schmults CD. Uncertainty in the perioperative management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma among Mohs surgeons. *Arch Dermatol*. 2010;146:1225-31.
  39. Kwan W, Wilson D, Moravan V. Radiotherapy for locally advanced basal cell carcinoma and squamous cell carcinomas of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:406-11.
  40. Toll-Abelló A, Pujol-Vallverdú RM. Estudio del ganglio centinela en el cáncer cutáneo no melanoma: situación actual. *Piel*. 2006;21:127-34.
  41. Aoyagi S, Izumi K, Hata H, Kawasaki H, Shimizu H. Usefulness of real-time tissue elastography for detecting lymph-node metastases in squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:744-7.
  42. Yousem DM, Som PM, Hackney DB, Schwaibold F, Hendrix RA. Central nodal necrosis and extracapsular neoplastic spread in cervical lymph nodes: MR imaging versus CT. *Radiology*. 1992;182:753-9.
  43. Ginsberg LE. MR imaging of perineural tumor spread. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2002;10:511-25.

44. Juweid ME, Cheson BD. Positron emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med.* 2006;354:496–507.
45. Harwood CA, Leedham-Green M, Leigh IM, Proby CM. Low-dose retinoids in the prevention of cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients: a 16-year retrospective study. *Arch Dermatol.* 2005;141:456–64.
46. Amini S, Viera MH, Valins W, Berman B. Nonsurgical innovations in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3:20–34.
47. Cózar MP, Ferrer-Rebolleda J, Redal MC, Moreno A, Tortajada L, Casáns I, et al. Biopsia selectiva de ganglio centinela en tumores cutáneos no melanoma. *Rev Esp Med Nucl.* 2006;25:10–4.
48. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11:21–8.
49. Ruhstaller T, Pless M, Dietrich D, Kranzbuehler H, von Moos R, Moosmann P, et al. Cetuximab in combination with chemoradiotherapy before surgery in patients with resectable, locally advanced esophageal carcinoma: a prospective multicenter phase IB/II trial (SAKK 75/06). *J Clin Oncol.* 2011;29:26–31.
50. Cranmer LD, Engelhardt C, Morgan SS. Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncologist.* 2010;15:1320–8.