

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



REVISIÓN

Carcinoma epidermoide cutáneo: definiendo la variante de alto riesgo

A. Martorell-Calatayud^{a,*}, O. Sanmartín Jimenez^b, J. Cruz Mojarrieta^c
e C. Guillén Barona^b

^a Departamento de Dermatología, Hospital de Manises, Valencia, España

^b Departamento de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^c Departamento de Anatomía Patológica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 12 de julio de 2011; aceptado el 4 de diciembre de 2011

Disponible en Internet el 5 de julio de 2012

PALABRAS CLAVE

Carcinoma epidermoide cutáneo; Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo

KEYWORDS

Cutaneous squamous cell carcinoma; High-risk cutaneous squamous cell carcinoma

Resumen El carcinoma epidermoide cutáneo, con una incidencia en la población general de aproximadamente un 10% a lo largo de la vida, es la segunda neoplasia más frecuente dentro del grupo del cáncer cutáneo no melanoma.

La mayoría de los carcinomas epidermoides cutáneos muestran un comportamiento benigno y pueden ser completamente erradicados mediante cirugía y otros procedimientos dermatológicos. Sin embargo, existe un subgrupo de esta entidad que se asocia con una mayor capacidad de desarrollar metástasis nodal y, por tanto, con una elevada morbimortalidad.

En el presente artículo se analizan los diferentes factores que definen al carcinoma epidermoide cutáneo de comportamiento agresivo. Proponemos un método de definición del carcinoma epidermoide de alto riesgo basado en el establecimiento de una serie de criterios mayores y menores. Este hecho supondrá una mejor evaluación pronóstica y un manejo personalizado de este grupo de enfermos, que puede resultar en un aumento de la supervivencia global. © 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Defining the High-Risk Variant

Abstract With a lifetime incidence of approximately 10% in the general population, cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) is the second most common type of nonmelanoma skin cancer.

Most CSCCs are benign and can be completely eradicated by surgery or other dermatological procedures. There is, however, a subgroup associated with an increased likelihood of lymph node metastases and, therefore, with high morbidity and mortality.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antmarto@hotmail.com (A. Martorell-Calatayud).

This article analyzes the various factors that define aggressive CSCC. We propose a method for defining high-risk SCC on the basis of a series of major and minor criteria. This method will allow better prognostic evaluation and enable personalized management of patients with high-risk SCC, possibly leading to improved overall survival.

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

Introducción

El carcinoma epidermoide cutáneo (CEC), con una incidencia a lo largo de la vida de entre un 7 y un 11%, es la segunda neoplasia más frecuente dentro del grupo del cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) representando entre el 20 y el 25% de los casos, solo por detrás del carcinoma basocelular¹⁻⁵.

La mayoría de los CEC muestran un comportamiento benigno y pueden ser completamente erradicados mediante cirugía y otros procedimientos dermatológicos. Esto se traduce en una supervivencia global a 5 años tras resección del CEC superior al 90%⁵, y una tasa de mortalidad de aproximadamente el 1%⁶. Sin embargo, existe un subgrupo de CEC que se asocia con una mayor capacidad de desarrollar metástasis nodal y con una elevada morbimortalidad (figs. 1-6)⁷⁻¹⁰.

El principal objetivo del presente artículo es definir de forma precisa a esta variante de CEC, conocida como CEC de alto riesgo (CECAR). Esta definición conllevará una mejor evaluación pronóstica y un manejo individualizado de este subgrupo de pacientes.

Definición del término «carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo»

En los últimos años diversos autores han orientado su investigación a analizar las diferencias existentes entre los CEC no metastásicos y los que desarrollan metástasis a distancia. La finalidad última era intentar predecir qué CEC tienen una mayor probabilidad de generar complicaciones locorregionales y/o a distancia, y así poder actuar precozmente sobre este subgrupo de riesgo.

En esta línea, se establece el concepto de CECAR, que se define como toda aquella lesión tumoral de células escamosas que atraviesa la membrana basal y que presenta alto riesgo de metástasis subclínicas, siendo clínicamente N0. De la misma forma, todos aquellos CEC que no pertenezcan a este grupo se englobarán dentro del CEC de bajo riesgo (CECBR).

Parámetros que definen al carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo

Los parámetros que definen al CECAR se pueden dividir en 3 subgrupos, que incluyen datos clínicos, histológicos y moleculares.

Parámetros clínicos

Antecedentes personales

Trastornos genéticos. Los trastornos genéticos que aumentan el riesgo de desarrollar CEC presentan habitualmente

tumoraciones de alto riesgo de malignización. Estas enfermedades incluyen: el xeroderma pigmentoso, la epidermodisplasia verruciforme, el albinismo oculocutáneo, la disqueratosis congénita y la epidermólisis ampollosa distrófica recesiva, siendo en esta última patología la principal causa de mortalidad, con tasas del 80% de fallecimiento en los primeros 5 años tras el diagnóstico de un CEC^{4,11-13}.

Desarrollo del carcinoma epidermoide cutáneo sobre una lesión preexistente. Los CEC que asientan sobre procesos cutáneos crónicos, grupo en el que se incluyen cicatrices, úlceras de evolución tórpida, áreas de quemadura y de radiodermatitis recalcitrante, presentan un mayor riesgo de diseminación metastásica. Este hecho parece relacionado con una disminución de la E-cadherina, que favorece la diseminación de queratinocitos atípicos a través de la epidermis y su posterior invasión dérmica¹⁴.

Inmunosupresión y trasplante. El estado del sistema inmune es un factor predictor del pronóstico de una larga lista de procesos oncológicos. En el caso de procesos cutáneos, como el carcinoma de Merkel, las alteraciones en el sistema inmune desempeñan un papel importante en su desarrollo¹⁵.

En el caso de los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido (TOS), el CEC aparece con una incidencia 65 veces mayor con respecto a la población general, y representa el CCNM más frecuente, con una incidencia de 3:1 en comparación con el carcinoma basocelular¹⁶.

Las tasas de recurrencia, metástasis locorregional y de supervivencia relacionadas con el CEC difieren según el tipo de trasplante. Así, dentro del grupo de los pacientes sometidos al TOS, el trasplante cardíaco es considerado el de mayor riesgo para el desarrollo de CEC y CECAR¹⁶. De forma decreciente en riesgo le seguirían el trasplante de pulmón, riñón e hígado. En cuanto a pacientes que presentan un proceso hematológico, aquellos que tienen mayor tendencia a desarrollar CEC y CECAR son el grupo formado por sujetos con leucemia linfática crónica y casos con linfoma linfocítico de célula pequeña¹⁷.

La incidencia acumulada de desarrollar un CEC se incrementa de forma progresiva con la duración de la inmunosupresión (incidencia del 7% tras un año de inmunosupresión frente a un 45% a los 11 años y un 70% a los 20 años). De la misma forma, hasta un 66% de los pacientes desarrollarán un segundo CEC en los primeros 5 años tras el desarrollo del primer tumor escamoso maligno¹⁸.

La tasa de recurrencia del CEC es mayor en pacientes inmunodeprimidos (39% en 5 años de seguimiento) que en inmunocompetentes (15% en 5 años de seguimiento)¹⁹, y la tasa de mortalidad en pacientes sometidos a trasplantes alcanza el 5% comparado con una incidencia menor del 1% en pacientes inmunocompetentes²⁰. Cuando estos datos se analizan en términos de supervivencia, los pacientes

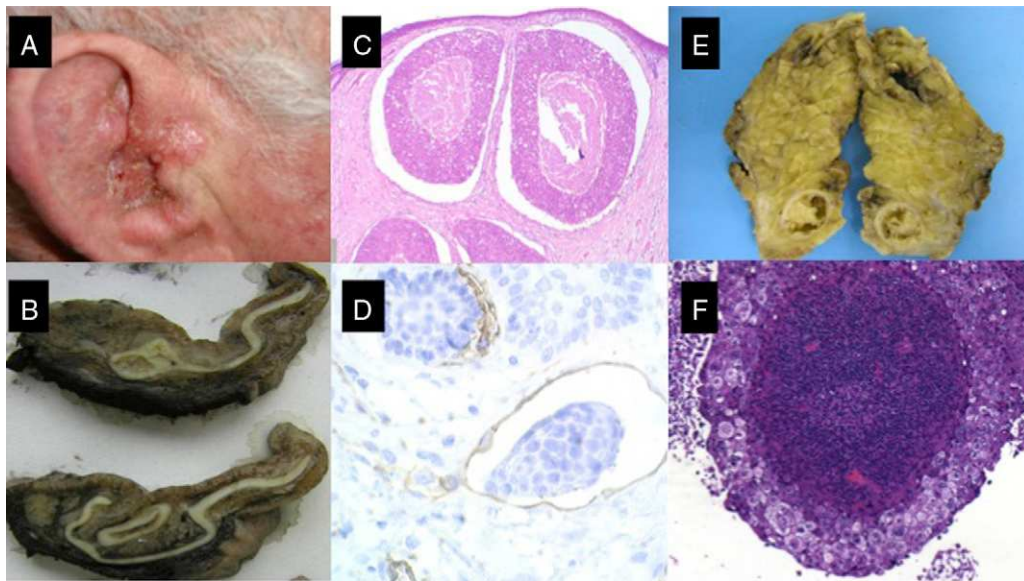


Figura 1 A. Paciente de 70 años con carcinoma epidermoide cutáneo en el pabellón auricular. B. Tumoración carnosa que infiltra el conducto auricular externo. C y D. Histológicamente se caracteriza por una tumoración de células escamosas mal diferenciado con invasión linfovascular (B: hematoxilina-eosina x40; C: Inmunotinción CD31 \times 100) E. Glándula parótida que presenta una tumoración nodular. F. La tumoración parotídea está formada por una proliferación de células escamosas mal diferenciadas, siguiendo un patrón similar a la tumoración primaria (hematoxilina-eosina, x40).

trasplantados de órganos con CEC metastásico muestran tasas del 56% en 3 años de seguimiento, similar a la supervivencia de pacientes con carcinoma epidermoide no cutáneo de cabeza y cuello²⁰.

El hecho de que los CEC metastásicos en pacientes inmunodeprimidos presenten en muchos casos unas características clínicas (menor de 2 cm de diámetro horizontal y menor de 2 mm de espesor vertical histológico) que en un paciente inmunocompetente evolucionaría por lo general

favorablemente sugiere la existencia de alteraciones moleculares todavía desconocidas que justificarían este potencial de malignidad elevado.

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), independientemente del grado de la enfermedad y de su estado inmunitario, parece representar un factor de mal pronóstico en la evolución del CEC. Así lo indican



Figura 2 A y B. Dos pacientes, de 67 y 69 años respectivamente, tratados de carcinomas epidermoides cutáneos «de alto riesgo» localizados en el cuero cabelludo (A) y en la sien (B), que en el segundo año de seguimiento desarrollan infiltración adenopática en los ganglios de las cadenas cervicales superiores.

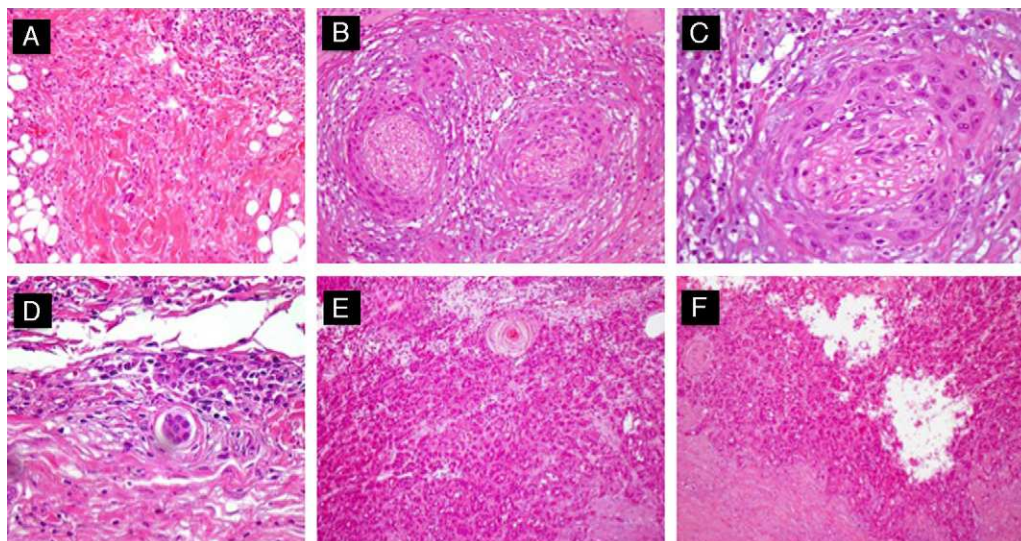


Figura 3 Diferentes variantes histológicas que se asocian al CECAR. A. Patrón de células aisladas (hematoxilina-eosina, x40). B y C. Carcinoma epidermoide con invasión perineural (nervios >0,1 mm) (hematoxilina-eosina, B x40; C x100). D. Carcinoma epidermoide con marcada invasión linfovascular (hematoxilina-eosina x100). E. Carcinoma epidermoide adenoide (hematoxilina-eosina x40). F. Carcinoma epidermoide acantolítico (hematoxilina-eosina, x40).

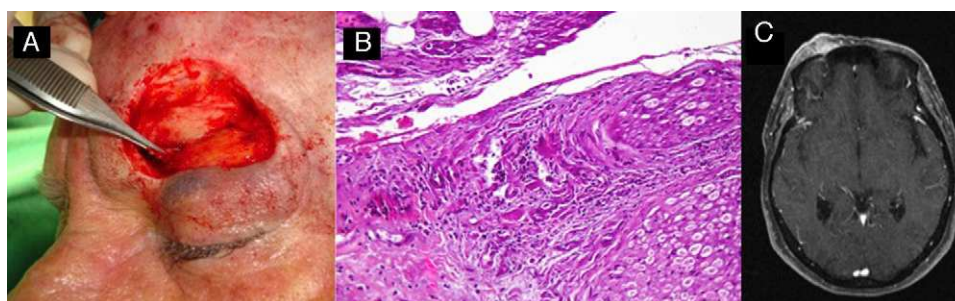


Figura 4 A. Invasión perineural observada de forma incidental durante el acto quirúrgico. B. Histológicamente, las células escamosas atípicas se encuentran invadiendo el tronco nervioso, de diámetro superior a 0,1 mm (hematoxilina-eosina, x40). C. La RMN mostró la existencia de invasión intracraneal de la tumoración siguiendo el trayecto nervioso.

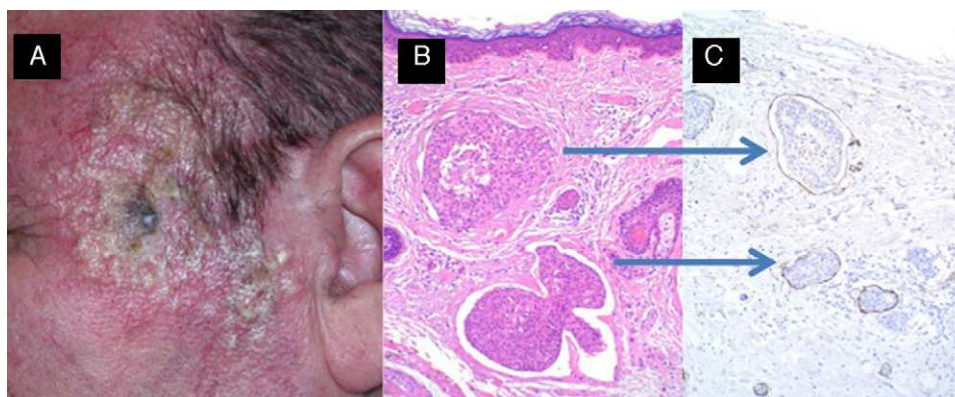


Figura 5 Linfangitis carcinomatosa secundaria a carcinoma epidermoide previamente extirpado de la sien izquierda. A. Desarrollo de múltiples papulo-vesículas en la sien izquierda. B y C. Invasión de vasos linfáticos por células escamosas atípicas (B: hematoxilina-eosina, x40; C: tinción inmunohistoquímica D2-40, x40).

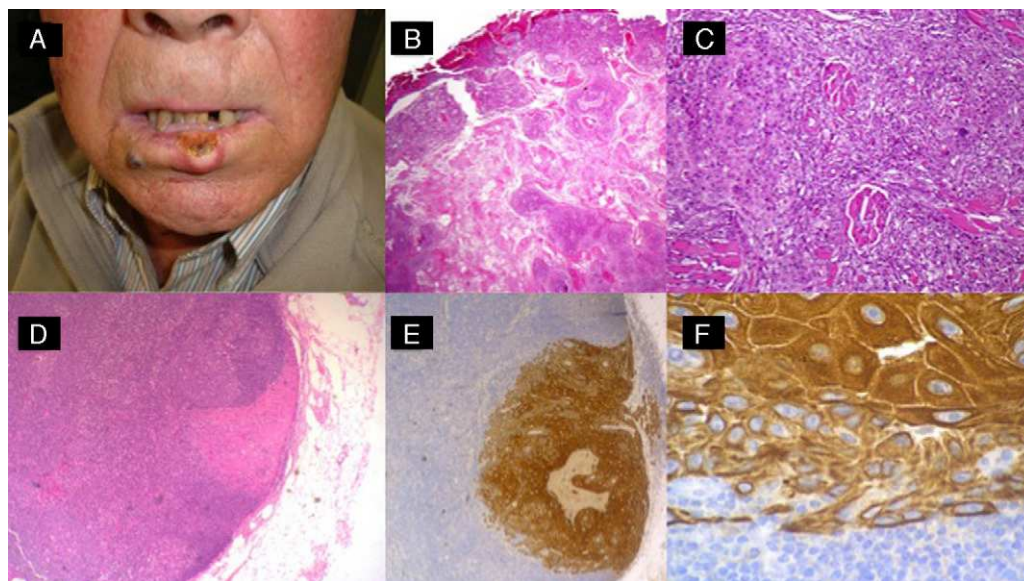


Figura 6 Carcinoma epidermoide de alto riesgo sometido a ganglio centinela. A. Varón de 65 años con carcinoma epidermoide en el labio inferior. B y C. Proliferación escamosa atípica invasiva con acantosis e invasión perineural. D-F. Invasión del ganglio centinela por células escamosas atípicas (D: hematoxilina-eosina x40; E: hematoxilina-eosina x100; F: inmunotinción con panqueratina x100).

Nguyen et al. en un estudio retrospectivo de 10 pacientes consecutivos positivos para el VIH, de edades comprendidas entre 31 y 54, que presentaban un CEC de alto riesgo. Cinco de los pacientes murieron durante los 7 años tras el establecimiento del diagnóstico inicial²¹. La incidencia de recurrencia local, de metástasis y de supervivencia no se correlacionó con el número de infecciones oportunistas ni con el recuento de células T CD4.

Características clínicas del carcinoma epidermoide cutáneo

Tamaño de la lesión

El tamaño de la lesión primaria ha sido descrito en múltiples estudios como un importante factor predictor para el desarrollo de metástasis nodales^{12,22-25}.

Los resultados obtenidos en el primer estudio prospectivo de una serie de más de 1.000 pacientes con CEC establece que el tamaño tumoral horizontal es un parámetro independiente de riesgo de metástasis en el CEC. De esta forma, el riesgo de metástasis en lesiones menores o iguales a 2 cm es del 0,01%. En contraste, los tumores de más de 2 cm desarrollan metástasis en un 10% de casos. De ellos, los que se encuentran entre 2 y 5 cm desarrollan metástasis en el 7% de los casos, mientras que los que superan los 5 cm de tamaño desarrollan metástasis hasta en un 20% de casos²⁶⁻²⁹.

Basado en nuestra experiencia y en lo publicado previamente, se establece como punto de corte 2 cm de tamaño horizontal, a partir del cual existe un incremento de riesgo de desarrollo de metástasis ganglionar. Por el contrario, el espesor tumoral horizontal < 2 cm actuaría como factor protector, de forma que CEC con tamaños inferiores a este, en

un paciente inmunocompetente, descartarían una posible diseminación a distancia.

Localización

Las áreas que muestran una mayor incidencia de CEC metastásicos son el pabellón auricular (fig. 1) y el área no mucosa de los labios (fig. 6), con valores que oscilan entre el 20 y el 30%^{19,30}.

Otras localizaciones, que se podrían considerar de riesgo intermedio, incluirían el cuero cabelludo (principalmente la sien), el área perineal y genital y las partes acras (manos y pies)^{6,31}. Por otra parte, de forma proporcional, es importante tener en cuenta que las áreas no fotoexpuestas como el periné, la región sacra y las plantas presentan mayor tasa de metástasis que las zonas de fotoexposición crónica³².

Recurrencia

La recurrencia tumoral suele ir asociada a un mal pronóstico en los procesos neoplásicos cutáneos.

De esta forma, estudios comparativos en CEC recurrente frente a no recurrente basado en la tasa de metástasis linfática a los 5 años de seguimiento (15% [CEC recurrente] vs 2% [CEC no recurrente]; $p < 0,0001$) concluyen que esta variable es un importante factor de riesgo en el CEC³³.

Clayman observó que la recurrencia se relacionaba con el tamaño tumoral, de forma que tumoraciones de mayores dimensiones se asociaban con una mayor tasa de recidivas (2,4 cm vs 1,5 cm, $p < 0,0001$)⁶. A su vez, presentaban con mayor frecuencia invasión perineural (24% vs 10%), invasión linfovascular (17% vs 8%) e invasión del tejido celular subcutáneo (30% vs 10%), comparado con lesiones no recurrentes⁶.

Por otro lado, la recurrencia se asocia de forma relevante con la exéresis de un CEC con márgenes posquirúrgicos afectados. De esta forma, hasta el 50% de los pacientes con margen

positivo recurrirá, con el consecuente riesgo incrementado de desarrollo de metástasis³³.

Infección por papilomavirus

Los virus del papiloma humano (VPH) implicados en la mayoría de los CEC son los VPH- β . Existen múltiples estudios que demuestran la relación entre estos VPH- β y el CEC, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, aunque posiblemente también tengan su papel en pacientes inmunocompetentes actuando como cofactor de las radiaciones UV. Sin embargo, estos VPH- β estarían implicados en la etiopatogenia del CEC, no en su diseminación, por lo que no constituirían un factor pronóstico.

Los VPH- α , asociados a CEC en la región genital, en la cabeza y el cuello y en regiones acras sí que podrían asociarse a un mayor riesgo, ya que alteran mecanismos reguladores como la p53 o el gen retinoblastoma/p16. Igualmente, la mayoría de estudios sobre p16 relacionan la pérdida de p16 con la evolución de CEC *in situ* a CEC invasor, pero no con un mayor riesgo de diseminación metastásica. Solamente los casos de CEC en que la positividad para p16 implique la existencia de VPH tipo alfa se asociarían a un mayor riesgo por lo anteriormente comentado³⁴⁻³⁹.

Características histológicas del carcinoma epidermoide cutáneo

Espesor tumoral y nivel de Clark

Espesor tumoral. Actualmente se considera el factor predictor independiente de metástasis más importante, de forma que incrementos en el espesor tumoral se asocian con mayor riesgo de metástasis^{26,32}.

El análisis obtenido a partir de la mayor serie prospectiva de CEC publicada por Brantsch, revela la existencia de 3 grupos de riesgo en función del espesor tumoral: el grupo de bajo riesgo sería aquel formado por los pacientes cuyas tumoraciones presentasen un espesor tumoral menor o igual a 2 mm. Esta población presentaría un riesgo prácticamente nulo de desarrollar metástasis a distancia. En segundo lugar estaría el grupo de riesgo intermedio, compuesto por aquellos pacientes con CEC de espesor tumoral de entre 2 y 6 mm. Este subgrupo presentaría una incidencia de desarrollo de diseminación tumoral de un 4% a lo largo los siguientes 5 años de seguimiento. Finalmente, el grupo de alto riesgo sería el formado por todo aquel paciente que presente un CEC cuyo espesor tumoral sea igual o superior a 6 mm. Esta población desarrollaría metástasis hasta en un 16% de los casos²⁶.

Tras el análisis de posteriores estudios, y basándonos en nuestra propia experiencia, consideramos un espesor de 4 mm como punto de corte más sensible para separar al CEC de bajo riesgo y al CEC de alto riesgo de diseminación sistémica. Por otro lado, los CEC con espesor tumoral menor de 2 mm presentan un riesgo prácticamente nulo para el desarrollo de enfermedad a distancia.

Grado de diferenciación tumoral

El grado de diferenciación tumoral es un hallazgo que en el CEC, y de forma común con el resto de procesos

oncológicos, presenta un valor importante en el establecimiento del pronóstico de un proceso neoplásico maligno.

En un estudio de 571 pacientes con CEC existió una diferencia significativa en la tasa de metástasis para lesiones de alto grado frente a otros grados (17% vs 4%; $p=0,004$)²². Otro estudio de un elevado número de pacientes apoya el mayor riesgo de malignización de aquellos CEC de alto grado frente a otros (44% vs 5%; $p<0,01$)¹².

El grado de diferenciación tumoral se asocia a su vez con una mayor frecuencia de recurrencias precoces. Por otra parte, si bien la existencia de una mala diferenciación implica un aumento de riesgo de metástasis a distancia (2,9 veces mayor riesgo de metástasis y de muerte comparado con la forma bien diferenciada), parece que una buena diferenciación tumoral también se puede asociar al desarrollo de enfermedad avanzada^{12,40}.

Si analizamos el patrón arquitectural del CEC determinados subtipos histológicos (CEC acantolítico, adenoide y de células aisladas) son un factor de riesgo adicional a considerar junto al grado de diferenciación tumoral (fig. 3).

Márgenes quirúrgicos histológicamente afectos

Una excisión incompleta de la tumoración, y por tanto, la persistencia de enfermedad, supone un factor de mal pronóstico. Hasta el 50% de los pacientes con margen positivo con un CEC reaparecerá por persistencia tumoral, con el riesgo subsecuente incrementado de desarrollo de metástasis³³. Ello parece relacionado con un riesgo de progresión tumoral subclínico, que favorecería su diseminación a distancia⁴¹.

La decisión de observación en pacientes con CEC inadecuadamente extirpados, es decir, con un informe histológico que revele afectación de uno o más márgenes de la pieza quirúrgica debe de ser evaluado con precaución, dada la elevada tasa de enfermedad nodal en las formas recurrentes. De hecho, en diferentes estudios de CEC diseminado a ganglios linfáticos, entre el 45 y el 51% de los pacientes que desarrollaron metástasis nodales habían presentado recurrencia de la tumoración primaria^{12,22,42,43}.

Por lo tanto, todo CEC debe ser intervenido quirúrgicamente hasta alcanzar márgenes libres de enfermedad⁴⁴. En caso de que la cirugía no pueda llevarse a cabo otros tratamientos, principalmente la radioterapia, deberían ser planteados.

Invasión perineural

Este fenómeno ocurre en aproximadamente entre el 5 y el 10% de los pacientes con CEC, habitualmente como un hallazgo incidental^{6,45}. Sin embargo, la evidencia histológica de afectación perineural (IPN) parece asociada con un incremento significativo en la tasa de recurrencia y de metástasis a distancia^{6,45}. Este hecho queda reflejado en un estudio realizado en la Clínica Anderson, en Texas, donde encontraron un incremento significativo tanto de metástasis regionales (35% vs 15%; $p<0,005$) como a distancia (15% vs 3,3%; $p<0,005$) en pacientes con IPN comparados con aquellos que no la mostraron⁴⁶.

La importancia de la IPN no solo radica en el riesgo de diseminación locorregional, sino también en la morbilidad secundaria a la diseminación perineural por los nervios craneales, habitualmente el nervio facial y el trigeminal (fig. 4),

y en una peor tasa de supervivencia en un seguimiento a 3 años (64% en CEC con IPN frente a un 91% en CEC sin IPN; $p = 0,002$)⁴⁷⁻⁴⁹.

La evaluación del riesgo de una infiltración perineural en el CEC variará en función del grosor de los nervios afectados y de la existencia de manifestaciones clínicas y/o radiológicas. Respecto al tamaño del filete nervioso la infiltración de nervios de diámetro menor de 0,1 mm se asociará a un bajo riesgo de desarrollo de complicaciones locales o a distancia. Por el contrario, la presencia de filetes nerviosos infiltrados mayores de 0,1 mm muestran mal pronóstico a corto y medio plazo (muerte específica por CEC en IPN < 0,1 mm = 0; muerte específica por CEC en IPN > 0,1 mm = 32%; $p = 0,003$)⁵⁰.

Respecto a la evaluación clínica de la IPN esta puede mostrarse como un hallazgo histológico incidental, sin síntomas acompañantes, o como una forma sintomática. En este último caso se manifestaría como dolor a la palpación, parestesias regionales, dolor agudo intermitente o dolor lancinante. Estudios obtenidos de datos de la universidad de Florida sugieren que los pacientes con IPN asintomática no visible radiológicamente presentan un mejor pronóstico comparado con pacientes que se presentan con IPN clínica o radiológicamente positivas (control local a los 5 años del 87% frente a un 55% respectivamente; $p = 0,006$)^{5,48,1}.

Invasión linfovascular

Recientes estudios sugieren que la presencia de infiltración linfovascular puede incrementar el riesgo de metástasis. Moore definió la invasión linfovascular como un factor predictor independiente de desarrollo de metástasis nodal en un análisis multivariante (OR 7,54; $p < 0,00001$)⁴³. En este estudio el 40% de los pacientes con metástasis nodal presentaba invasión linfovascular en comparación con el 8% de pacientes sin adenopatías. Otros estudios, sin embargo, ponen en duda su impacto en el pronóstico^{12,50}.

Las consecuencias de CEC en los vasos linfáticos dérmicos, raramente descrito, es desconocido, pero puede incrementar el riesgo de recurrencia y puede explicar el fenómeno de metástasis en tránsito (fig. 5).

Otros factores

La presencia de queratosis actínica peritumoral³⁷⁻³⁹, los niveles de Clark³⁷⁻³⁹, la expresión de Ki67, la desmoplasia^{26,38} y la existencia de una respuesta inflamatoria tumoral formada principalmente por eosinófilos y células plasmáticas han sido propuestos como factores pronósticos en el CEC. Sin embargo, su valor es controvertido y son necesarios más estudios para definir su relevancia real.

Marcadores moleculares en el carcinoma epidermoide cutáneo

El 70% de pacientes con CEC metastásico presentan una o más de las características establecidas previamente como factores que definen al CECAR. Sin embargo, el 20-30% restante no asocian ningún factor de los anteriormente comentados (CEC de espesor fino y de pequeñas dimensiones), por lo que otras variables todavía no bien conocidas deben tener un papel importante en su patogenia^{12,51}. Dentro de este grupo adquieren importancia

determinadas alteraciones moleculares que parecen determinar la existencia de un grupo de CEC con comportamiento más agresivo. De todas ellas, las mutaciones de los genes que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y en menor medida mutaciones en p16 y CKS1B se postulan como las principales alteraciones moleculares en el CEC de alto riesgo, con la implicación terapéutica que ello podría conllevar⁵²⁻⁵⁶.

Receptor del factor de crecimiento epidérmico

En un número variable de neoplasias, incluyendo carcinomas de células escamosas mucoso del tracto aerodigestivo, los tumores con sobreexpresión del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) presentan estadios tumorales más avanzados, aumento de riesgo de desarrollo de metástasis nodales, recurrencia temprana y disminución de supervivencia⁵⁷⁻⁶².

Existe actualmente un único estudio con un discreto número de casos en el que se analiza la importancia de mutaciones en EGFR en el pronóstico del CEC. En el análisis que incluyó 15 casos de carcinoma epidermoide metastásico, la sobreexpresión intensa de EGFR se asoció significativamente con el potencial metastásico del CEC de cabeza y cuello (79% vs 36%)^{62,63}. Esta sobreexpresión se mostró independiente de la amplificación génica. Los diferentes mecanismos alternativos que explicarían la sobreexpresión incluirían el aumento de transcripción de ARNm, mutaciones activadoras en el receptor, niveles elevados de ligandos activadores del receptor y un aumento de la expresión de receptores heterólogos como Her-2⁶². Respecto a este último existe un trabajo en el que se analiza la existencia de alteraciones en la expresión o en el gen que codifica Her-2 (cromosoma 17) en pacientes con sobreexpresión de EFRG⁶³. Así, en los 27 casos analizados no se encontró una sobreexpresión de Her-2. Sin embargo, se detectó una polisomía del gen Her-2, que como en el cáncer de mama no se asocia a un aumento de sobreexpresión. La ausencia de sobreexpresión conlleva el fracaso terapéutico de anti Her-2 como el transtuzumab⁶⁴. A pesar de que el significado de este último hallazgo todavía no está establecido, la detección de polisomía Her-2 puede presentar un impacto en predecir respuesta terapéutica a los inhibidores de tirosín cinasa^{61,62}. No obstante, la sobreexpresión del EGFR no aparece en todo CEC metastásico (65-75% de casos), lo que apoya el origen multifactorial de este tipo de proliferaciones malignas^{62,63}.

p16

Algunos estudios apoyan que la sobreexpresión de p16 se correlaciona con el grado de malignidad, sugiriendo que su expresión podría representar un biomarcador de progresión tumoral, de forma similar a lo que ocurre con p53^{64,65}, mientras que otros afirman que la pérdida de expresión de p16 está correlacionada con el CEC de alto riesgo^{66,67}. En este último caso Chang et al.⁶⁷ detectaron una correlación entre la pérdida de expresión de p16 y el desarrollo de metástasis, sugiriendo que este fenómeno podía ser un factor de mal pronóstico.

La explicación a formas de mal pronóstico con niveles elevados de p16 podría estar relacionado con la coexistencia de infección HPV asociada. No obstante, excepto en la epidermodisplasia verruciforme, en inmunodeprimidos y en

CEC localizado en áreas fuera de la cabeza y el cuello, el papel del HPV en el desarrollo del CEC es controvertido.

Otra posible explicación es la fotoinducción de la expresión de p16 por UV. La posibilidad de una p16 mutada, con una vida media larga, pero con pérdida de su potencial antioncogénico, explicaría el aumento de riesgo de malignidad.

CSK1B

El gen CKS1B codifica la subunidad 1 de las ciclinas reguladoras dependientes de quinasas (CKS1B). Esta proteína se une a la subunidad catalítica de las ciclinas dependientes de quinasas y es esencial para llevar a cabo su función biológica. El ARNm de CKS1B parece ser expresado en diferentes patrones a través del ciclo celular en células HeLa, que refleja el papel específico de la proteína codificada. Este péptido ejerce una función reguladora del ciclo celular, interaccionado con otras proteínas, principalmente SKP2 y CDKN1B^{68,69}.

El gen CKS1B parece tener un papel crítico en la progresión tumoral del CEC. En un estudio realizado por Salgado et al. se analizó el estatus genético y proteico de CKS1B por medio de la aplicación de hibridación *in situ* mediante fluorescencia (FISH) y análisis inmunohistoquímico⁷⁰. En este estudio, en el que incluyen un total de 43 CEC y 26 queratosis actínicas, concluyen que la polisomía del cromosoma 1 es un evento frecuente en el CEC (30 de 43 casos) y en las queratosis actínicas (13 de 23 casos). La presencia de amplificaciones en el gen CKS1B, que aparecieron en 4 casos (9,3%) se relacionaron en todos los casos con un comportamiento tumoral agresivo, en términos de infiltración perineural, de diseminación nodal y de CEC en pacientes trasplantados⁷⁰.

En conclusión, las amplificaciones en el gen CKS1B podrían ser consideradas como un marcador del CECAR.

Hacia una nueva clasificación pronóstica del carcinoma epidermoide cutáneo

La mortalidad en el CEC es importante si se tiene en cuenta que estamos ante una de las tumoraciones más prevalentes del mundo.

En este sentido, una correcta diferenciación entre el CECBR y el CECAR parece fundamental para mejorar la supervivencia, ya que ello conllevará una optimización en el manejo en función del riesgo.

El Comité Americano de Consenso en Patología Oncológica (*American Joint Committee on Cancer* [AJCC]) ha modificado recientemente el sistema de estadificación del CEC. Los principales cambios respecto a la anterior clasificación se describen en la [tabla 1](#)⁷¹. Dentro de los cambios introducidos en esta guía actualizada, destaca la introducción de una lista de factores clínicos e histológicos «de alto riesgo», que modificarían el valor de la T, independientemente del tamaño tumoral. Esta lista incluye un espesor tumoral mayor de 2 mm, un nivel de Clark mayor o igual a IV, la localización en el pabellón auricular o en la región labial, la invasión perineural, la invasión de estructuras óseas y la pobre diferenciación tumoral⁷¹. No obstante, en nuestra experiencia, esta lista no es lo suficientemente certera en la definición del CECAR. Si bien es cierto que la localización y la invasión perineural sí son buenos factores predictivos, la

diferenciación tumoral y el nivel de Clark son 2 datos discutibles. Mención aparte merece el establecimiento del punto de corte de 2 mm para diferenciar lo que es alto riesgo y bajo riesgo. Un porcentaje muy elevado de CEC presenta un espesor tumoral superior a este valor, por lo que se trata de una cifra muy sensible, pero muy poco específica para la definición del riesgo. Por otra parte, no se incluyen factores tan importantes como el estado del sistema inmune, la recurrencia tumoral o la existencia de invasión linfovascular.

Paralelamente, la red nacional de estudio del cáncer (*National Comprehensive Cancer Network* [NCCN]) propone en su última actualización del año 2010 considerar al CEC como una entidad cuyo tratamiento dependerá de una serie de variables. Así, enumera un listado de factores de riesgo y establece dos supuestos: en primer lugar, todos aquellos CEC con cualquier factor de riesgo incluido en la [tabla 2](#) deben ser tratados con exéresis, con un margen de seguridad de 10 mm o mediante cirugía de Mohs. En segundo lugar, cuando un CEC presente 3 o más de estos factores de riesgo el paciente deberá recibir una atención «especial». En nuestra opinión esta clasificación también resulta subóptima. En cuanto al grupo de pacientes incluidos en la primera premisa, un gran porcentaje de CEC presentan alguno de los factores incluidos en la [tabla 2](#), por lo que basar la modificación del tratamiento en este hecho parece demasiado inespecífico. El segundo supuesto es todavía más confuso, ya que el grupo considera que aquel CEC con 3 o más factores de la [tabla 2](#) debe recibir un trato especial, pero sin definir cuál debe ser esa variación en el manejo y/o en el seguimiento.

Propuesta de definición y manejo del carcinoma epidermoide de alto riesgo

Definición del carcinoma epidermoide de alto riesgo. El principal problema que consideramos que existe en los diferentes intentos por definir el CECAR radica en que la mayor parte de estudios identifican los factores de riesgo previamente comentados de forma individual. Sin embargo, no se valora el efecto acumulativo o sumatorio que generan dichas variables.

A partir de nuestra experiencia, como centro de Dermatología oncológica, recogida de forma sistemática en una base de datos y, apoyándonos en los estudios publicados previamente en la literatura, identificamos el valor acumulado de cada uno de los factores pronósticos que definen al CECAR. A partir de este análisis dividimos los factores de riesgo del CEC en criterios mayores y menores y establecemos un sistema de puntuación para diferenciar el grupo de CEC de bajo y de alto riesgo ([tabla 3](#)). Así, consideramos CECAR a todo aquel carcinoma cutáneo de células escamosas que presente: a) 3 criterios mayores; b) 2 criterios mayores y 2 criterios menores; y c) 1 criterio mayor y 4 criterios menores. Esta propuesta de definición de CECAR, de importante repercusión pronóstica y terapéutica, deberá ser corroborada con estudios prospectivos futuros que analicen de forma global los diferentes factores pronósticos del CEC.

Optimización del manejo del carcinoma epidermoide de alto riesgo. Con el establecimiento de la definición provisional del CECAR la actitud terapéutica irá encaminada a un

Tabla 1 Comparación entre la sexta y la séptima edición de la guía de estadificación del cáncer de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)

| Factor | 6ª edición | 7ª edición | Comentario |
|-----------------------------------|---|---|---|
| Tamaño tumoral | T1: ≤ 2 cm T2: 2-5 cm T3: >5 cm | T1: ≤ 2 cm T2: > 2 cm | No existe evidencia en cuanto a la utilidad del punto de corte de 5 cm |
| Grado histológico | No incluido | Factor de riesgo (tumoración mal diferenciada) | El grado de diferenciación se ha descrito como un factor de riesgo del CEC |
| Factores de alto riesgo | No incluido | Estos factores que modifican T, incrementando un nivel ante la presencia de 2 o más | Se incluyen: -Grado histológico -Localización en la oreja o en la región de la barba y el labio -> 2 mm de espesor - Nivel de Clark ≥ IV -Invasión perineural |
| Invasión histológica extradérmica | Utilizada para determinar T4 | Eliminado | Falta de datos que demuestren un valor pronóstico claro |
| Localización anatómica | No incluido | Incluido como factor de alto riesgo | La localización del CEC en la oreja o en la región de la barba y el labio confiere peor pronóstico |
| Invasión ósea facial/craneal | Incluido en T4 como invasión de estructura extradérmica | La invasión del maxilar, mandíbula, órbita o hueso temporal, definido como T3 | Se correlaciona con la estadificación del CE de cabeza y cuello |
| Estadificación N | Basada en presencia (N1) o ausencia (N0) de enfermedad nodal | Enfermedad graduada de N0-N3 basado en el tamaño y número de metástasis nodales | Se correlaciona con la estadificación del CE de cabeza y cuello, y con datos recientemente publicados |
| Estadificación M | Basado en la presencia (M1) o ausencia (M0) de metástasis a distancia | No cambios | M, único parámetro no modificado |

tratamiento más agresivo, y a un posterior seguimiento más exhaustivo de este grupo de pacientes.

Tratamiento del carcinoma epidermoide de alto riesgo.

El tratamiento de elección del CECAR es la exéresis quirúrgica. En caso de una exéresis convencional, los márgenes de seguridad oscilarán entre 4 mm en tumoraciones de tamaño menor o igual a 2 cm, a 6 mm en tumoraciones superiores a 2 cm. En casos de compromiso estético-funcional, y en CECAR recurrentes, el tratamiento de elección será la cirugía micrográfica de Mohs (fig. 7)^{71,42,72-75}.

La radioterapia, considerada por algunos autores como un tratamiento de primera línea, alcanza resultados inferiores a la cirugía, presenta un porcentaje importante de recurrencias rápidas y más agresivas, genera importantes costes directos e indirectos, a lo que se suma la carcinogénesis iatrogénica en el área irradiada. Por ello, esta terapia debe ser reservada para pacientes inoperables, bien por mal estado general del paciente, bien por imposibilidad de alcanzar márgenes libres de enfermedad en el acto quirúrgico^{71,42,72,73}.

Actitud complementaria en el carcinoma epidermoide de alto riesgo. El CECAR, dado su alto riesgo de invasión nodal y de mortalidad, precisa de una serie de acciones complementarias frente al CECBR.

Tabla 2 Supuestos considerados por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para la definición del riesgo del carcinoma epidermoide cutáneo

Cualquier factor de riesgo de los siguientes es suficiente para justificar la escisión con un margen de 10 mm o estudio completo de márgenes (Mohs):

Tamaño ≥ 2 cm (o 1 cm en cabeza, 6 mm en genitales, manos o pies)
Espesor tumoral ≥ 4 mm
Márgenes mal definidos
Tumores recurrentes
Inmunosupresión
Radiación previa
Inflamación crónica
Rápido crecimiento
Invasión perineural o vascular
Moderadamente o pobremente diferenciado

Debe prestarse especial atención al paciente ante la existencia de 3 o más de los factores de riesgo anteriores

Tabla 3 Criterios mayores y menores que definen al carcinoma epidermoide de alto riesgo

| Criterios mayores | Clínicos | Histológicos |
|-------------------|--|---|
| | Antecedente personal de: Epidermólisis ampollosa distrófica recesiva Epidermodisplasia verruciforme Disqueratosis congénita Xeroderma pigmentoso Albinismo oculocutáneo Inmunodepresión por: Trasplante de órgano sólido (corazón y pulmón) Enfermedad hematológica (leucemia linfática crónica, linfoma linfocítico de célula pequeña) Localización (labio, anogenital, pabellón auricular) Recurrencia tumoral Diámetro tumoral mayor de 5 cm | Espesor tumoral mayor de 6 mm Invasión perineural (nervios de diámetro $\geq 0,1$ mm) Invasión ósea |
| Criterios menores | Clínicos Inmunodepresión por: -Trasplante de órgano sólido (riñón e hígado) Desarrollo de la lesión sobre lesión preexistente (cicatriz, área de radiodermatitis) Diámetro tumoral de 2 a 5 cm* Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana | Histológicos Espesor tumoral de 2 a 6 mm Tumoración pobremente diferenciada Variantes de CEC acantolítico, de células aisladas, basoescamoso Infección por papilomavirus de la pieza histológica en paciente inmunodeprimido Invasión linfo-vascular |

* >1,5 cm en labio y oreja. Un carcinoma epidermoide cutáneo se considerará carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo si la tumoración reúne: a) 3 criterios mayores; b) 2 criterios mayores y 2 criterios menores; y c) 1 criterio mayor y 4 criterios menores.

Realización del ganglio centinela. En el año 2006 Ross et al. concluyeron que la realización del ganglio centinela (GC) en el CEC permitía diagnosticar con una fiabilidad aceptable y con una baja morbilidad la existencia de invasión locorregional, siempre que fuera llevada a cabo por cirujanos que hubiesen superado la curva

de aprendizaje, al igual que sucede en el melanoma cutáneo⁷⁴.

Esta técnica es incluso más rentable en el caso del CEC frente al MM, puesto que la detección precoz de afectación ganglionar en el primero supone una disminución relevante en la tasa de mortalidad del CECAR.

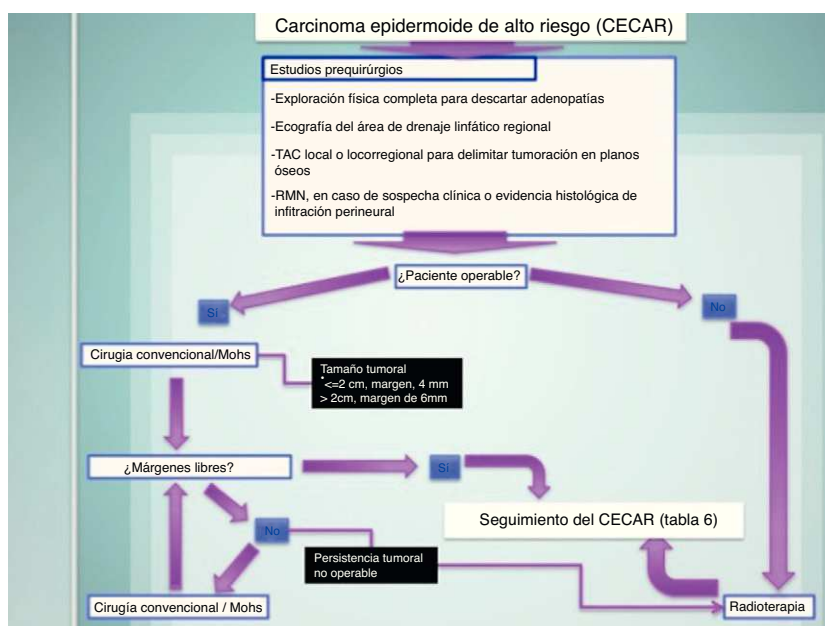
**Figura 7** Algoritmo terapéutico en el carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo.

Tabla 4 Protocolo de seguimiento del carcinoma epidermoide en función del riesgo

| Período* | Frecuencia de visita | Exploración física | Pruebas complementarias |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------|--|
| 1 ^{er} y 2 ^o año | Trimestral | Sí | Ecografía trimestral** TAC/RMN semestral*** |
| 3 ^{er} al 5 ^o año | Semestral | Sí | Ecografía semestral** -TAC/RMN anual*** |
| A partir del 5 ^o año | Anual | Sí | No |

*95% de recurrencias y metástasis en los primeros 5 años; **la ecografía se realizará de los territorios ganglionares correspondientes a la localización tumoral; ***en pacientes inmunodeprimidos o casos con infiltración perineural de tronco principal.

Por tanto, la realización del GC estaría justificada en aquellos casos clasificados, según la definición previamente comentada, como CECAR (tabla 3 y fig. 6).

Seguimiento en el paciente con antecedente de carcinoma epidermoide de alto riesgo. El CECAR, a diferencia de la variante de bajo riesgo, presenta un mayor riesgo de recurrencia y de metástasis nodal en los primeros 5 años tras el tratamiento. La detección precoz de la recurrencia y de la metástasis ganglionar es de gran importancia. Esta afirmación se corrobora con múltiples estudios, entre los que destaca el de Ebrahimi et al., que demuestran basándose en un análisis de CEC con afectación nodal, que aquellos CEC con una adenopatía única menor o igual a 3 cm de diámetro sin rotura capsular presentan un bajo riesgo de invasión a distancia y de muerte por este cáncer⁷⁵.

Por tanto, se propone una metodología de seguimiento basado en el riesgo del CEC (tabla 4). El CECAR requerirá un control estricto durante los primeros 5 años tras el tratamiento, especialmente en los 24 primeros meses, período de mayor riesgo de invasión nodal.

Conclusiones

El CEC es una tumoración cuya incidencia está creciendo de forma exponencial en los últimos años. Se trata de la segunda tumoración cutánea no melanocítica más frecuente en la población general, que muestra tasas de mortalidad global similares a las que alcanza el melanoma.

La definición precisa de los factores epidemiológicos, clínicos e histológicos de aquellos CEC que presentan elevadas tasas de diseminación sistémica, denominados CECAR, permitirá tomar una actitud diferente para este grupo de pacientes, que deben incluir una estadificación más exhaustiva en el momento del diagnóstico y un tratamiento más agresivo con la realización de ganglio centinela, y un seguimiento más estrecho. Este manejo individualizado permitirá reducir la mortalidad asociada a esta tumoración maligna.

La caracterización de la biología molecular del CECAR y el análisis de las diferencias genéticas con respecto al CECBR probablemente permitan en un futuro no muy lejano explicar el potencial de malignidad de la variante de alto riesgo, así como optimizar la actuación terapéutica mediante fármacos que actúen sobre dianas moleculares clave en el proceso de carcinogénesis epidérmica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ramirez CC, Federman DG, Kirsner RS. Skin cancer as an occupational disease: the effect of ultraviolet and other forms of radiation. *Int J Dermatol.* 2005;44:95-100.
- de Vries E, de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruijl FR, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Brit J Dermatol.* 2005;152:481-8.
- Kwa RE, Campana K, Moy RL. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:1-26.
- Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:467-84.
- Yoong C, De'Ambrosio B. Cutaneous invasive squamous cell carcinoma: 10-year experience and recommendations for follow up. *Australas J Dermatol.* 2009;50:261-5.
- Clayman GL, Lee JL, Holsinger C, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol.* 2005;22:759.
- Moore B, Weber RS, Prieto V, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2006;115:1561.
- Veness MJ. Defining patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol.* 2006;47:28-33.
- Veness MJ, Morgan GJ, Palme C, GebSKI V. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes: surgery and adjuvant radiotherapy should be considered best practice. *Laryngoscope.* 2005;44:870-5.
- Audet N, Palme CE, Gullane PJ, Gilbert RW, Brown DH, Irish J, et al. Cutaneous metastatic squamous cell carcinoma to the parotid gland: analysis and outcome. *Head Neck.* 2004;26:727-32.
- Burnworth B, Popp S, Stark H-J, Steinkraus V, Bröcker EB, Hartschuh W, et al. Gain of 11q/cyclin D1 overexpression is an essential early step in skin cancer development and causes abnormal tissue organization and differentiation. *Oncogene.* 2006;25:4399.
- Cherpelis B, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg.* 2002;28:268.
- Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:203-11.
- Lyakhovitsky A, Barzilai A, Fogel M, Trau H, Huszar M. Expression of E-cadherin and beta catenin in cutaneous squamous cell carcinoma and its precursors. *Am J Dermatopathol.* 2004;26:372.
- Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at

- diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:375–81.
16. Veness MJ, Quinn DI, Ong CS, Keogh AM, Macdonald PS, Cooper SG, et al. Aggressive cutaneous malignancies following cardiothoracic transplantation: the Australian experience. *Cancer.* 1999;85:1758–64.
 17. Mehrany K, Weenig RH, Lee KK, Pittelkow MR, Otley CC. Increased metastasis and mortality from cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:1067–71.
 18. Euvrard S, Kanitakis J, Decullier E, Butnaru AC, Lefrançois N, Boissonnat P, et al. Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation.* 2006;81:1093–100.
 19. 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.
 20. Martinez JC, Clark CO, Stasko T, Euvrard S, Brown C, Schanbacher CF, et al. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2003;139:301–6.
 21. Nguyen P, Vin-Christian K, Ming ME, Berger T. Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol.* 2002;138:758–63.
 22. Rowe DE, Carroll RJ, Day CD. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:976–90.
 23. Rodolico V, Barresi E, Di Lorenzo R, Leonardi V, Napoli P, Rappa F, et al. Lymph node metastasis in lower lip squamous cell carcinoma in relation to tumour size, histologic variables and p27kip1 protein expression. *Oral Oncol.* 2004;40:92–8.
 24. 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.
 25. Kraus DH, Carew JF, Horison LB. Regional lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol.* 1998;124:582–7.
 26. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch 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.
 27. Lee D, Nash M, Har-El G. Regional spread of auricular and preauricular cutaneous malignancies. *Laryngoscope.* 1996;106:998–1001.
 28. Tavin E, Persky M. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Laryngoscope.* 1996;106:156–8.
 29. Yoon M, Chougule P, Dufresne R, Wanebo HJ. Localized carcinoma of the external ear is an unrecognized aggressive disease with a high propensity for local regional recurrence. *Am J Surg.* 1992;164:574–7.
 30. Lai SY, Weinstein GS, Chalian AA, Rosenthal DI, Weber RS. Parotidectomy in the treatment of aggressive cutaneous malignancies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:521–6.
 31. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2001;344:975.
 32. Motley R, Kersey P, Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2002;18–25.
 33. Huang C, Boyce SM. Surgical margins of excision for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Semin Cutan Med Surg.* 2004;23:167–73.
 34. Plasmeijer EI, Neale RE, de Koning MN, Quint WG, McBride P, Feltkamp MC, et al. Persistence of betapapillomavirus infections as a risk factor for actinic keratoses, precursor to cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 2009;69:8926–31.
 35. Proby CM, Harwood CA, Neale RE, Green AC, Euvrard S, Naldi L, et al., EPI-HPV-UV-CA group. A case-control study of betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11:1498–508.
 36. Harwood CA, Surentehran T, McGregor JM, Spink PJ, Leigh IM, Breuer J, et al. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individual. *J Med Virol.* 2000;61:289–97.
 37. Forslund O, Lindelof B, Hradil E, Nordin P, Stenquist B, Kirnbauer R, et al. High prevalence of cutaneous human papillomavirus DNA on the top of skin tumors but not in «Stripped» biopsies from the same tumors. *J Invest Dermatol.* 2004;123:388–94.
 38. Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzschuh J, Horny HP. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface. A highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer.* 1997;79:915–9.
 39. Turner SJ, Morgan GJ, Palme CE, Veness MJ. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the external ear: a high risk cutaneous subsite. *J Laringol Otol.* 2010;124:26–31.
 40. Jensen V, Prasad AR, Smith A, Raju M, Wendel CS, Schmelz M, et al. Prognostic Criteria for Squamous Cell Cancer of the Skin. *J Surg Res.* 2010;159:509–16.
 41. De Visscher JG, Gooris PJJ, Vermey A, Roodenburg JLN. Surgical margins for resection of squamous cell carcinoma of the lower lip. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002;31:154–7.
 42. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:241–8.
 43. Moore B, 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.* 2006;115:1561.
 44. Veness MJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Biomed Biotechnol.* 2007;3:1–6.
 45. Nijsten TE, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:644–50.
 46. Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, Lindberg RD, Luna MD. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg.* 1984;148:542–7.
 47. Frierson HF, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum Pathol.* 1986;17:346–54.
 48. 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.
 49. McCord MW, Mendenhall WM, Parsons JT, Flowers FP. Skin cancer of the head and neck with incidental microscopic perineural invasion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:591–5.
 50. Ross AS, Whallan FM, Elenitsas R, Xu X, Troxel A, 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.
 51. Nolan RC, Chan MTL, Heenan PJ. A clinicopathologic review of lethal nonmelanoma skin cancers in Western Australia. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:101–8.
 52. Veness MJ. Treatment recommendations in patients diagnosed with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas Radiol.* 2005;49:365–76.
 53. Maubec E, Duvillard P, Velasco V, Crickx B, Avril MF. Immunohistochemical analysis of EGFR and HER-2 patients with

- metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Anticancer Res.* 2005;25:1205–10.
54. Shimizu T, Izumi H, Oga A, Furumoto H, Murakami T, Ofuji R, et al. Epidermal growth factor receptor overexpression and genetic aberrations in metastatic squamous-cell carcinoma of the skin. *Dermatology.* 2001;202:203–6.
55. Human OG. Papillomavirus associated with Epidermodysplasia Verruciformis in nonmelanoma skin cancers: guilty or innocent? *Invest Dermatol.* 2005;125:12–3.
56. Fallon JH, Seroogy KB, Loughlin SE, Morrison RS, Bradshaw RA, Knaver DJ, et al. Epidermal growth factor immunoreactive material in the central nervous system: location and development. *Science.* 1984;224:1107–9.
57. Jensen P, Hansen S, Moller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:177–86.
58. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AMM, Vermeer BJ, Van denbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation.* 1990;49:506–9.
59. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5,356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol.* 2000;143:513–9.
60. Cooper JZ, Brown MD. Special concern about squamous cell carcinoma of the scalp in organ transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2006;142:755–8.
61. Sobin LH, Wittekind C, editores. TNM classification of malignant tumours: International Union Against Cancer. 6th ed. New York: John Wiley & Sons; 2002.
62. Chang 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;39:34.
63. Bauman JE, Eaton KD, Martins RG. Treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the skin with cetuximab. *Arch Dermatol.* 2007;143:889–92.
64. Corbalan-Velez R, Oviedo-Ramirez I, Ruiz-Macia JA, Conesa-Zamora P, Sánchez-Hernández M, Martínez-Barba E, et al. Immunohistochemical staining of p16 in squamous cell carcinomas of the genital and extragenital area. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:439–47.
65. Blokx WA, de Jong EM, de Wilde PC, Bulten J, Link MM, Ruiter DJ, et al. P16 and p53 expression in (pre)malignant epidermal tumors of renal transplant recipients and immunocompetent individuals. *Mod Pathol.* 2003;16:869–78.
66. Salama ME, Mahmood MN, Qureshi HS, Ma C, Zarbo RJ, Ormsby AH. P16INK4a expression in actinic keratosis and Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 2003;149:1006–12.
67. Chang TG, Wang J, Chen LW, Hsu CY, Chang HW, Chen JS, et al. Loss of expression of the p16 gene is frequent in malignant skin tumors. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;230:85–8.
68. Richardson HE, Stueland CS, Thomas J, Russell P, Reed SI. Human cDNAs encoding homologs of the small p34Cdc28/Cdc2-associated protein of *Saccharomyces cerevisiae* and *Schizosaccharomyces pombe*. *Genes Dev.* 1990;4:1332–44.
69. Pines J. Cell cycle: reaching for a role for the Cks proteins. *Curr Biol.* 1996;6:1399–402.
70. Salgado R, Toll A, Alameda F, Baro T, Martín-Ezquerria G, Sanmartín O, et al. CKS1B amplification is a frequent event in cutaneous squamous cell carcinoma with aggressive clinical behaviour. *Genes Chromosomes Cancer.* 2010;49:1054–61.
71. Cutaneous squamous cell carcinoma and other cutaneous carcinomas. *AJCC Cancer staging handbook.* Edge, S.B. 7th edition. Springer; USA, 2010. p. 359–75.
72. Pugliano-Mauro M, Goldman G. Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2010;36:1544–53.
73. Jennings L, Schmults CD. Management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3:39–48.
74. Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg.* 2006;32:1309.
75. Ebrahimi A, Clark JR, Lorincz BB, Milross CG, Veness MJ. Metastatic head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: Defining a low-risk patient. *Head Neck.* 2012;34:365–70.