



Localizador: 16017

Carcinoma escamocelular de la piel de alto riesgo: definición, diagnóstico y manejo

High-risk cutaneous squamous cell carcinoma: definition, diagnosis and management

Esteban Uribe-Bojanini,* Ángela María Londoño García,† Guillermo Jiménez Calfat,§
 Álvaro Enrique Sanabria Quiroga,|| Milton Edwin Mejía Montoya¶

Palabras clave:

Carcinoma de células escamosas, cáncer de alto riesgo, guías terapéuticas.

Key words:

Squamous cell carcinoma, high-risk cancer, guidelines.

* Dermatología, Universidad CES.

† Dermatóloga, MSc en Epidemiología. Docente del Departamento de Dermatología, Universidad CES. Dermatóloga-cirujana de la Fundación Colombiana de Cancerología-Clinica Vida.

§ Dermatólogo oncólogo. Docente del Departamento de Dermatología de la Universidad CES. Fundación Colombiana de Cancerología-Clinica Vida.

|| Cirujano de Cabeza y Cuello. Fundación Colombiana de Cancerología-Clinica Vida. Profesor del Departamento de Cirugía. Universidad de Antioquia.

¶ Dermatólogo-cirujano de la Fundación Colombiana de Cancerología-Clinica Vida.

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Recibido:
09/Mayo/2016.

Aceptado:
02/Marzo/2017.



RESUMEN

El carcinoma escamocelular es la segunda neoplasia más común en la piel; algunos de estos tumores tienen un comportamiento agresivo y pueden llevar a metástasis y recurrencias locales. Los carcinomas con este comportamiento se han catalogado como de «alto riesgo», pero la definición y los criterios no están claramente establecidos y no hay consenso entre las diferentes guías mundiales. Al diagnosticar un tumor de alto riesgo, se requiere un abordaje y tratamiento más agresivos, buscando altas tasas de curación y menores recurrencias. Esta revisión busca tratar de estandarizar las diferentes definiciones del «alto riesgo» y actualizar conceptos sobre el diagnóstico y tratamiento de este tipo de tumores de piel.

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma is the second most common cancer of the skin; some of these tumors have an aggressive behavior and can lead to metastasis and local recurrences. The carcinomas with this behavior have been termed «high-risk», but the definition and criteria are not well established and there is no consensus in the different guidelines worldwide. When a high-risk tumor is diagnosed, an aggressive approach and treatment are required, seeking higher rates of complete remission and less recurrences. This review seeks to standardize the different definitions of «high-risk» and actualize concepts about the correct diagnostic approach and treatment in this type of tumors.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma escamocelular es un tipo de cáncer de piel que se origina por una proliferación anormal de los queratinocitos en la epidermis. Es la segunda neoplasia más común de la piel después del carcinoma basocelular; su incidencia es aproximadamente el 20% de los casos de cáncer de piel no melanoma, la cual ha aumentado en las últimas décadas debido al crecimiento en la expectativa de vida, la mayor exposición solar, el uso de cámaras bronceadoras y el mejoramiento en la detección de este tipo de tumores.¹ En Estados Unidos, la incidencia se estima entre 200,000 y 400,000 nuevos casos cada año. En Colombia, la incidencia de cáncer de piel pasó de 23 casos por 100,000 habitantes en 2003 a 41 casos por 100,000 en 2007; de ellos, el 25% corresponden a carcinomas escamocelulares.² Es más común en hombres que en mujeres, con una proporción de 3:1; su incidencia aumenta con la edad.³

Los principales factores de riesgo que favorecen su aparición son la exposición a radiación ultravioleta, fototipos bajos, la exposición a algunos químicos como arsénico o hidrocarburos, cicatrices o inflamaciones crónicas, infección por virus del papiloma humano, inmunosupresión, consumo de tabaco y las genodermatosis preexistentes.^{4,5}

En cuanto a su denominación, cuando el tumor se localiza exclusivamente en la epidermis o en los anexos por encima de la membrana basal, se denomina «carcinoma escamocelular *in situ*», y cuando pasa la dermis y los tejidos subyacentes, se nombra «carcinoma escamocelular invasor». En la mayoría de los casos, se presenta de manera localizada y tiene altas tasas de curación, pero hasta en el 5% de los casos aparecen metástasis locales, regionales o a distancia.⁷ Aunque la literatura ha determinado algunos predictores clínicos e histopatológicos que llevan a mayor riesgo de recurrencia o metástasis, no hay un consenso sobre la definición de un carcinoma escamocelular de alto riesgo, ni tampoco cuáles son los mejores exámenes

para su estudio diagnóstico, pronóstico y manejo; por ello, esta revisión pretende exponer un abordaje de acuerdo a la mejor evidencia disponible.

DEFINICIÓN DE CARCINOMA ESCAMOCELULAR DE ALTO RIESGO

No existe consenso sobre la definición. Múltiples sociedades científicas han descrito características de «alto riesgo», pero estas no coinciden entre sí (Tabla 1). Un estudio retrospectivo evaluó 257 pacientes con diagnóstico de carcinoma escamocelular con los criterios de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), y evidenció diferencias importantes: según el AJCC, 14% eran de alto riesgo, mientras que 87% lo eran según los criterios del NCCN.⁸ El propósito de las guías AJCC es estratificar los individuos en grupos con similares desenlaces para tratar de calcular el pronóstico. Uno de los mayores problemas de las guías AJCC es que sólo tienen en cuenta los factores del tumor, sin considerar factores del sujeto, como inmunosupresión o recurrencia.⁹ Las guías NCCN, por el contrario, buscan dirigir el tratamiento del tumor. Uno de los inconvenientes de esta guía es que tiene en cuenta 12 factores de alto riesgo, y el tener uno de ellos ya cataloga el tumor como de alto riesgo, pero no se estratifica en diferentes grados de riesgo y no diferencia un tumor con un solo factor de alto riesgo de otro con más de un factor, lo cual podría conducir a unas mayores tasas de recurrencia o metástasis.⁸

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El diámetro del tumor mayor a dos centímetros de diámetro se ha descrito como factor de alto riesgo. Un artículo de revisión que incluyó múltiples ensayos clínicos de los últimos 50 años evidenció que estos tumores tenían tasas de recurrencia y metástasis del 15 y 30%, respectivamente, en comparación con los menores de dos centímetros, que tenían recurrencias del 7% y metástasis del 9%.¹⁰ Además, tumores más pequeños en áreas especiales como cabeza y cuello tienen alto riesgo: Veness y sus colaboradores evidenciaron que el 70% de las lesiones en esta localización que hicieron metástasis eran menores de dos centímetros.¹¹ Las guías AJCC determinan que un tumor mayor de dos centímetros es de alto riesgo, mientras que las guías NCCN son más específicas y recomiendan tomar diámetros más estrictos según la localización del tumor.

Algunas localizaciones corporales también se han asociado a un mayor riesgo. Por ejemplo, la recurrencia local en los tumores del labio y la oreja es del 2-20%, y las metástasis ocurren entre el 5-19% y 9-12%, respectivamente.¹² Los tumores que comprometen la mejilla también tienen mayor riesgo de metástasis comparados con otras localizaciones, como las piernas.⁷ La recurrencia local aumenta el riesgo de metástasis y debe ser incluida en los criterios de alto riesgo. La aparición de tumores en sitios de heridas crónicas, cicatrices, quemaduras previas o sitios de radioterapia sugiere un comportamiento agresivo, con tasas de metástasis de entre 20 y 50% en promedio.¹³

Tabla 1. Criterios de alto riesgo en carcinoma escamocelular de piel.

| National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Tomado de Bichakjian et al ⁴⁴ | American Joint Committee on Cancer (AJCC). Tomado de Warner et al ²³ |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - En área L mayor a 20 milímetros (tronco y extremidades, excluyendo pretibial, manos, pies, unidad ungular y tobillos) - En área M mayor a 10 milímetros (mejillas, frente, cuero cabelludo, cuello, pretibial) - En área H mayor a seis milímetros (cara central, cejas, pestañas, periorbital, nariz, labios, mentón, mandíbula, preauricular, postauricular, genitales, manos y pies) - Bordes mal definidos - Tumores recurrentes - Individuo inmunosuprimido - Sitio previo de radioterapia o inflamación crónica - Tumor rápido crecimiento - Síntomas neurológicos - Subtipos adenoideo, adenoescamoso o desmoplásico - Moderada o pobremente diferenciado - Compromiso perineural, linfático o vascular - Profundidad igual o mayor dos milímetros o Clark IV o V | <ul style="list-style-type: none"> - Invasión mayor a dos milímetros de profundidad - Invasión perineural - Ubicación en labio - Tumor mayor a dos centímetros (estadio T2) - Clark mayor IV - Ubicación en oreja - Pobre o no diferenciado |

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Se han descrito criterios histológicos de alto riesgo, como la profundidad de invasión, el compromiso de nervios, el subtipo histológico y el grado de diferenciación tumoral.

La profundidad de invasión ha demostrado aumentar el riesgo de complicaciones, las guías AJCC recomiendan Clark mayor o igual a IV y Breslow mayor a dos milímetros como criterios de alto riesgo. Invasiones mayores a seis milímetros se asocian a tasas más altas de metástasis.¹⁴ El compromiso perineural se ha asociado a aumento en metástasis y recurrencia local con un promedio entre 15 y 50% de los casos; además, algunos estudios han sugerido que el riesgo es mayor cuando se comprometen nervios de gran calibre.¹⁵

El subtipo con crecimiento o invasión desmoplásica se ha asociado con un comportamiento más agresivo, con hasta 10 veces más posibilidad de recurrencia y seis veces más de metástasis que tumores sin este tipo de invasión.¹⁶ En cuanto al subtipo acantolítico, García y sus colaboradores no encontraron evidencia que fuera un determinante para alto riesgo de recurrencia o me-

tástasis, pero está descrito en las guías del NCCN.¹⁷ No está claro si hay otros subtipos histológicos que aumenten este riesgo.¹⁸

El grado de diferenciación también es importante a la hora de definir el pronóstico: de acuerdo a la clasificación de Broders, los tumores pobremente diferenciados (Broders 3-4) presentan metástasis entre un 30-60% de los casos; este valor es tres veces más alto que en tumores bien o moderadamente diferenciados (Broders 1-2; *tabla 3*).^{7,13}

OTRAS PRUEBAS DE LABORATORIO

La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico se ha relacionado con un comportamiento más agresivo, sobre todo en tumores de cabeza y cuello, aunque su valor pronóstico no está claro.¹⁹ Otras pruebas como medición de p16 y gen CKS1B también se están estudiando como factores de alto riesgo.^{20,21}

La técnica de morfometría nuclear donde se mide el área, perímetro y forma nuclear se ha propuesto como método para diferenciar tumores de bajo y alto riesgo, pero se requiere de más estudios que avalen su uso.²²

ESTADIAJE

La AJCC en el 2010, en su séptima edición, actualizó el método de estadiaje del carcinoma escamocelular. El método gradúa según el tumor (T), compromiso nodular (N) y las metástasis (M). Los principales cambios con ediciones previas fueron separar el carcinoma escamocelular de los otros cánceres de piel no melanomas e incluir factores de alto riesgo en el componente del tumor.²³ En 2013, un estudio sugirió un sistema alternativo de clasificación del tumor (T) a las guías AJCC (*Tabla 4*).²⁴ Nuevos estudios han continuado proponiendo sistemas alternos de clasificación para el componente del tumor.²⁵

Tabla 2. Sistema tumor, nódulo, metástasis (TNM) AJCC.²³

| Tumor primario | |
|----------------|--|
| Tx | Tumor primario, no puede ser evaluado |
| T0 | No hay evidencia del tumor primario |
| Tis | Carcinoma <i>in situ</i> |
| T1 | Tumor de dos centímetros o menos con menos de dos características de alto riesgo |
| T2 | Tumor mayor a dos centímetros o tumor de cualquier tamaño con dos o más características de alto riesgo |
| T3 | Tumor con invasión a hueso maxilar, mandibular o temporal |
| T4 | Tumor con invasión del esqueleto axial o apendicular o invasión perineural de base de cráneo |

Tabla 3. Sistema descriptivo de Broders. Tomado de Akhter et al.⁴⁶

| Grados | Denominación | Histología |
|---------|----------------------------|---|
| Grado 1 | Bien diferenciado | Menos del 25% células indiferenciadas |
| Grado 2 | Moderadamente diferenciado | Entre 25 y 50% de células indiferenciadas |
| Grado 3 | Pobremente diferenciado | Entre 50 y 75% de células indiferenciadas |
| Grado 4 | Anaplásico/pleomórfico | Más del 75% de células indiferenciadas |

Tabla 4. Sistema alternativo de estadiaje del tumor (T) para carcinoma escamocelular de piel. Tomado de Jambusaria-Pahlajani et al.²⁴

| Clasificación | Definición |
|---|--|
| T0 | Carcinoma <i>in situ</i> |
| T1 | Cero factores de riesgo |
| T2a | Un factor de riesgo |
| T2b | Dos a tres factores de riesgo |
| T3 | Cuatro factores de riesgo o invasión a hueso |
| Factores de riesgo: tumor mayor a dos milímetros, pobremente diferenciado, invasión perineural, invasión más profunda que grasa subcutánea. | |

COMPROMISO GANGLIONAR

Al momento del diagnóstico de un carcinoma escamocelular invasor, toda persona —sin importar si tiene características de alto riesgo o no— debe recibir una palpación de ganglios linfáticos según la vía de diseminación de la zona afectada.²⁶ Los enfermos con ganglios palpables deben recibir vaciamiento de carácter terapéutico, pues el rendimiento del aspirado con aguja fina es pobre para la detección de micrometástasis.²⁷

Los pacientes sin ganglios palpables al momento del diagnóstico constituyen el grupo que presenta mayor dificultad en el enfoque diagnóstico, pues la palpación puede no detectar ganglios existentes en hasta un 30% de los casos; además, no hay guías de cómo realizar un seguimiento en este aspecto.²⁸ En caso de que existan indicadores de alto riesgo, se recomienda hacer estudios para determinar compromiso ganglionar.

SELECCIÓN DEL MÉTODO RADIOLÓGICO PARA EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

Las imágenes radiográficas son el método de elección para evaluar el compromiso ganglionar, metastásico y óseo requerido para estadios T3 y T4. La tomografía computarizada es la técnica más apropiada para determinar el compromiso óseo y cartilaginoso.²⁹ La resonancia magnética evalúa mejor los tejidos blandos y grandes nervios.³⁰ No hay estudios adecuados que comparen los diferentes métodos imagenológicos.³¹ La tomografía con emisión de positrones es un método cada vez más usado debido a la capacidad de detectar metástasis en sitios donde los otros estudios no son concluyentes, como en fibrosis, necrosis y cicatrices de radioterapia previas. Su mayor inconveniente son los falsos positivos por procesos infecciosos o inflamatorios, y su uso aún es controversial en el carcinoma escamocelular. La ecografía puede ser un método de detección ganglionar excelente y, además, es guía para aspiración con aguja sin exposición a radiación, pero es operador-dependiente y puede no detectar ganglios profundos.³² Las *Guías colombianas para carcinoma escamocelular* de 2014 recomiendan ecografía, TAC o resonancia nuclear para valorar ganglios regionales en individuos con tumores en estadio T2B, T3 y T4, dado el mayor riesgo metastásico en estos grupos de sujetos.³³ El Consenso Europeo en 2015 recomendó de manera contundente la ecografía, en particular en tumores de alto riesgo, y, además, hacer tomografía o resonancia en tumores grandes e infiltrantes para evaluar extensión y posibles metástasis.³⁴

La biopsia de ganglio centinela es un método muy utilizado en melanoma para detectar enfermedad micrometastásica. Esta prueba se ha realizado en personas con carcinomas escamocelulares de alto riesgo, pero no ha demostrado mejoras en el pronóstico clínico.^{12,35} En 2015, una revisión sobre biopsia de ganglio centinela en carcinoma escamocelular de alto riesgo encontró sólo un artículo sobre el valor pronóstico a largo plazo que esta práctica puede tener.^{36,37} Debido a la falta de evidencia clínica, aún no se puede recomendar esta prueba como rutinaria y debe evaluarse en estudios clínicos con pacientes de alto riesgo para determinar su utilidad.³⁸⁻⁴⁰

TRATAMIENTO

La resección quirúrgica temprana y agresiva es el tratamiento de elección para carcinomas escamocelulares localizados con uno o más factores de alto riesgo. Los tratamientos como terapias tópicas, terapia fotodinámica, criocirugía, curetaje y electrocirugía —que son una opción en carcinomas de bajo riesgo— no se recomiendan en individuos de alto riesgo, pues no permiten evaluar los márgenes. La radioterapia se puede usar como terapia adyuvante o paliativa cuando la cirugía no es posible. Los sujetos con enfermedad avanzada o metastásica son candidatos a quimioterapia u otras terapias sistémicas.⁴¹

Técnicas quirúrgicas

La cirugía con resección convencional continúa siendo el tratamiento de elección en personas con carcinoma escamocelular de alto riesgo. Un metaanálisis publicado en 2013 evidenció que luego de cirugía de Mohs, la tasa de recurrencia local en 10 estudios fue del 3% (2.2 a 3.9%), lo cual no fue significativamente menor que la recurrencia local luego de resección convencional en 12 estudios, de 5.4% (2.5-9.1%) y 6.4%(3-11%) en combinación con radioterapia.⁴² No hay ensayos clínicos que comparen la cirugía de Mohs versus cirugía convencional en carcinoma escamocelular; otros trabajos han sugerido mejores tasas de curación y menor recurrencia, cercanas al 3% en seguimientos a cinco años, en comparación a 8.1% para cirugía convencional y 10% para radioterapia.¹⁰

Las *Guías colombianas* de 2014 para carcinoma escamocelular de piel recomiendan la cirugía de Mohs como tratamiento de primera línea en tumores de alto riesgo estadio T2B, T3 y T4. Los demás tumores de alto riesgo pueden ser manejados con cirugía convencional con márgenes amplios. La cirugía de Mohs también está indicada

en tumores de bajo (*in situ*) y mediano riesgo (T2B) cuando se requiera ahorro de tejido o sea recurrente.³³

La radioterapia se utiliza comúnmente en combinación con cirugía o como primera línea en enfermos no candidatos a cirugía. Una revisión sistemática en 2009 no encontró evidencia de que la combinación alcance menores tasas de recurrencias o disminuya la mortalidad.⁴³ No se recomienda de forma rutinaria como monoterapia en escamocelulares de alto riesgo debido a tasas altas de recurrencia.

Seguimiento

El seguimiento médico es vital luego del tratamiento de un carcinoma escamocelular, pues hasta el 80% de las recurrencias ocurren en los dos primeros años y hasta el 95% en los primeros cinco años. La NCCN sugiere en enfermedad local revisión cada tres a seis meses por dos años; luego, cada seis a 12 meses hasta los cinco años; después, anual. En enfermedad regional, cada uno a tres meses por un año; luego, dos a cuatro meses por otro año; después, cuatro a seis meses por tres años, y posteriormente, cada seis a 12 meses indefinidamente.⁴⁴ Las *Guías colombianas* de 2014 recomiendan un seguimiento cada tres meses por los primeros dos años; luego, anual a partir del tercer al quinto año.³³ Además, el autoexamen del tumor, piel cercana y palpación de ganglios linfáticos también están

recomendados. Algunos estudios han utilizado la ecografía como parte del seguimiento cada tres a seis meses por cinco años en busca de ganglios regionales.⁴⁵

CONCLUSIONES

La falta de una definición clara para el carcinoma escamocelular de alto riesgo, sumada a la carencia de modelos pronósticos y guías de tratamiento estrictas, lleva a diferencias en cuanto al tratamiento óptimo en este tipo de pacientes. La mayoría de consensos actuales se basan en opiniones de expertos y estudios retrospectivos. Se requieren más ensayos clínicos prospectivos multicéntricos para obtener mayor evidencia sobre los factores de riesgo y los tratamientos ideales. Por el momento, está claro que las claves para un abordaje exitoso son evitar los factores de riesgo de la enfermedad, una detección temprana, una cirugía temprana con obtención de márgenes libres, la terapia adyuvante cuando sea apropiada y un seguimiento clínico estrecho.

Correspondencia:

Esteban Uribe Bojanini

Calle 10 A Núm. 22-04,

Medellín, Colombia.

Tel: +57(4)444-0059

E-mail: uribe.esteban@uces.edu.co

BIBLIOGRAFÍA

1. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001; 344: 975-983.
2. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68: 957-966.
3. Cormane J, Rodelo A. Epidemiología del cancer no melanoma en Colombia. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2014; 22: 20-26.
4. Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: S129-132.
5. Sánchez G, Nova J. Risk factors for squamous cell carcinoma, a study by the National Dermatology Centre of Colombia. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104: 672-678.
6. Green AC, McBride P. Squamous cell carcinoma of the skin (non-metastatic). *BMJ Clin Evid*. 2010; 2010.
7. Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol*. 2012; 106: 811-815.
8. Chu MB, Slutsky JB, Dhandha MM, Beal BT, Armbrrecht ES, Walker RJ et al. Evaluation of the definitions of "high-risk" cutaneous squamous cell carcinoma using the American Joint Committee on cancer staging criteria and national comprehensive cancer network guidelines. *J Skin Cancer*. 2014; 2014: 154340.
9. Zwald F. Practice gaps. Toward a better definition of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: comment on "Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma". *JAMA Dermatology*. 2013; 149: 547-548.
10. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26: 976-990.
11. 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: 2389-2396.
12. Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg*. 2006; 32: 1309-1321.
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: 902-909.
14. Carter JB, Johnson MM, Chua TL, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma

- with perineural invasion: an 11-year cohort study. *JAMA Dermatology*. 2013; 149: 35-41.
15. 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: 1859-1866.
 16. 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: 713-720.
 17. Garcia C, Crowson AN. Acantholytic squamous cell carcinoma: is it really a more-aggressive tumor? *Dermatol Surg*. 2011; 37: 353-356.
 18. DeSimone J, Karia PS, Schmults CD. *Recognition and management of high-risk (aggressive) cutaneous squamous cell carcinoma*. [Internet]. Up to Date 2015; Available from: <http://www.uptodate.com/contents/recognition-and-management-of-high-risk-aggressive-cutaneous-squamous-cell-carcinoma>
 19. 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: 344-349.
 20. Corbalán-Vélez R, Oviedo-Ramírez I, Ruiz-Maciá JA, Conesa-Zamora P, Sánchez-Hernández M, Martínez-Barba E et al. Tinción inmunohistoquímica p16 en carcinomas epidermoides del área genital y extragenital. *Actas Dermosifiliogr*. 2011; 102: 439-447.
 21. Salgado R, Toll A, Alameda F, Baró T, Martín-Ezquerro 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: 1054-1061.
 22. Glazer ES, Bartels PH, Prasad AR, Yozwiak ML, Bartels HG, Einspahr JG, et al. Nuclear morphometry identifies a distinct aggressive cellular phenotype in cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4: 1770-1777.
 23. Warner CL, Cockerell CJ. The new seventh edition American Joint Committee on Cancer staging of cutaneous non-melanoma skin cancer: a critical review. *Am J Clin Dermatol*. 2011; 12: 147-154.
 24. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, Hwang WT, Gelfand JM, Whalen FM, et al. Evaluation of AJCC Tumor Staging for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and a Proposed Alternative Tumor Staging System. *JAMA Dermatology*. 2013; 149: 402.
 25. Schmitt AR, Brewer JD, Bordeaux JS, Baum CL. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of American Joint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system. *JAMA Dermatology*. 2014; 150: 19-24.
 26. Jennings L, Schmults CD. Management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010; 3: 39-48.
 27. Vidimos AT, Stulz T. *Evaluation for locoregional and distant metastases in cutaneous squamous cell and basal cell carcinoma*. [Internet]. Up to Date 2015; Available from: <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-for-locoregional-and-distant-metastases-in-cutaneous-squamous-cell-and-basal-cell-carcinoma>
 28. Anzai Y, Brunberg JA, Lufkin RB. Imaging of nodal metastases in the head and neck. *J Magn Reson Imaging*. 1997; 7: 774-783.
 29. Williams LS, Mancuso AA, Mendenhall WM. Perineural spread of cutaneous squamous and basal cell carcinoma: CT and MR detection and its impact on patient management and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 49: 1061-1069.
 30. Ginsberg LE. MR imaging of perineural tumor spread. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2002; 10: 511-525, vi.
 31. Alam M. Uncertainty and variance in the management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: comment on "Uncertainty in the perioperative management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma among Mohs surgeons". *Arch Dermatol*. 2010; 146: 1231-1232.
 32. Knappe M, Louw M, Gregor RT. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the assessment of cervical metastases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 126: 1091-1096.
 33. Colciencias, MinSalud. Guía Colombiana de Práctica Clínica: Carcinoma escamocelular de piel. 2014; 1-112.
 34. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015; 51: 1989-2007.
 35. Renzi C, Caggiati A, Mannooranparampil TJ, Passarelli F, Tartaglione G, Pennasilico GM et al. Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: case series and review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2007; 33: 364-369.
 36. Navarrete-Dechent C, Veness MJ, Droppelmann N, Uribe P. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: A literature review. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73: 127-137.
 37. Takahashi A, Imafuku S, Nakayama J, Nakaura J, Ito K, Shibayama Y. Sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40: 1256-1262.
 38. Allen JE, Stolle LB. Utility of sentinel node biopsy in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2015; 41: 197-200.
 39. Gore SM, Shaw D, Martin RC, Kelder W, Roth K, Uren R et al. Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2016; 38 (Suppl 1): E884-889.
 40. Krediet JT, Beyer M, Lenz K, Ulrich C, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E et al. Sentinel lymph node biopsy and risk factors for predicting metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2015; 172: 1029-1036.
 41. Mateus C. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Rev Prat*. 2014; 64: 45-52.
 42. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ*. 2013; 347: f6153.
 43. 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: 574-585.
 44. Bichakjian K, Olencki T. NCCN Guidelines Version 1.2016 updates squamous cell skin cancer. *Natl Compr Cancer Netw*. 2016; 1-41.
 45. Martorell-Calatayud A, Sanmartín Jimenez O, Cruz Mojarrieta J, Guillén Barona C. Cutaneous squamous cell carcinoma: defining the high-risk variant. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104: 367-379.
 46. Akhter M, Hossain S, Rahman QB, Molla MR. A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011; 15: 168-176.