



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Revisión de los términos que definen un carcinoma epidermoide cutáneo asociado a mal pronóstico



J. Cañueto^{a,b,*}, A. Tejera-Vaquerizo^c, P. Redondo^d, R. Botella-Estrada^e, S. Puig^f
y O. Sanmartín^g

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^b Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^c Departamento de Dermatología, Instituto Dermatológico GlobalDerm, Palma del Río, Córdoba, España

^d Servicio de Dermatología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Fe, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

^f Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, CIBER de Enfermedades Raras, Barcelona, España

^g Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 13 de marzo de 2019; aceptado el 2 de junio de 2019

Disponible en Internet el 28 de abril de 2020

PALABRAS CLAVE

Carcinoma escamoso cutáneo;
Carcinoma epidermoide cutáneo;
Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo;
Estadificación

KEYWORDS

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

Resumen El carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) es el segundo tumor más frecuente en humanos y tiene una incidencia creciente e infraestimada. En la literatura nos encontramos con términos como CEC de alto riesgo, CEC localmente avanzado, CEC metastásico, CEC avanzado y CEC agresivo, que pueden dar lugar a confusión y que en algunas ocasiones no se encuentran del todo bien definidos. En esta revisión pretendemos aclarar estos conceptos con la idea de lograr homogeneidad en su descripción, algo que parece necesario a la luz de los nuevos fármacos aprobados y en desarrollo para este tumor.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

A review of terms used to define cutaneous squamous cell carcinoma with a poor prognosis

Abstract Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is the second most common cancer in humans and its incidence is both underestimated and on the rise. cSCC is referred to in the literature as high-risk cSCC, locally advanced cSCC, metastatic cSCC, advanced cSCC, and aggressive cSCC. These terms can give rise to confusion and are not always well defined.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcanueto@usal.es (J. Cañueto).

In this review, we aim to clarify the concepts underlying these terms with a view to standardizing the description of this tumor, something we believe is necessary in light of the new drugs that have been approved or are in development for cSCC.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) es el segundo tumor más frecuente en humanos y tiene una incidencia creciente e infraestimada^{1,2}. El número de casos de CEC se ha incrementado entre el 50 y el 300% en las últimas 3 décadas³ y en 2030 su incidencia duplicará a la actual en países europeos⁴. Se discute si este incremento es real o responde a una detección precoz de la enfermedad⁵, pero el aumento en la incidencia se mantiene en estudios que excluyen los casos de CEC *in situ*⁶. Aunque no hay datos fiables sobre la incidencia real de CEC, se estima que el riesgo de desarrollar un CEC a lo largo de la vida es del 7 al 11% en población caucásica⁷ (del 9 al 14% en varones y del 4 al 9% en mujeres)⁸. En España, los estudios que analizan tasas de incidencia brutas estiman 38,16 casos de CEC por 100.000 habitantes y año⁹, aunque no existen registros que permitan una estimación real. La incidencia es algo superior a la que se ha demostrado en otros países europeos (revisado por Lomas et al.¹).

La supervivencia del CEC a 10 años después de la cirugía supera el 90%, la frecuencia de metástasis ganglionares está alrededor del 4% y la mortalidad se sitúa en torno al 2%, aunque debido a su elevada frecuencia es un problema de salud relevante y con un impacto significativo en la mortalidad¹⁰. De hecho, el CEC es la segunda causa de muerte por cáncer cutáneo después del melanoma, es responsable de la mayoría de las muertes por cáncer de piel en mayores de 85 años³ y en algunas áreas de EE. UU. ostenta una mortalidad comparable con la de carcinomas renales, orofaríngeos o melanomas³.

En los últimos años, varios autores han centrado su investigación en analizar los factores que pueden predecir un peor pronóstico en el CEC. En la literatura nos encontramos términos como CEC de alto riesgo (CECar), CEC localmente avanzado (CECla), CEC metastásico (CECm), CEC avanzado (CECav) y CEC agresivo (CECag), que pueden dar lugar a confusión y que en algunas ocasiones no se encuentran bien definidos. En el presente artículo se pretende aclarar estos conceptos con la idea de lograr homogeneidad en su descripción, algo que parece necesario a la luz de los nuevos fármacos aprobados y en desarrollo para este tumor.

Factores pronósticos en el carcinoma epidermoide cutáneo

Factores pronósticos clínicos

Relacionados con el tumor

El tamaño horizontal del tumor primario es un factor pronóstico bien conocido en el CEC¹¹⁻²². Un tamaño superior a 2 cm de diámetro horizontal se ha asociado a un riesgo 3 veces

mayor de recidiva local y 6 veces más alto de metástasis²². El punto de corte más específico para determinar un alto riesgo relacionado con el tamaño tumoral se ha situado en 4 cm²³.

Determinadas localizaciones se asocian a un peor pronóstico en el CEC^{3,11,13,15,16,19,24-30}. Clásicamente, se han considerado de alto riesgo el pabellón auricular y el labio inferior, que duplican el riesgo de metástasis^{12,15}, y en una revisión sistemática, la sien se asoció a un riesgo de recidiva y metástasis incluso mayor. El borde rojo del labio inferior concede un riesgo 5 veces más alto de metástasis ganglionares que la afectación de la piel de este, mientras los CEC localizados en la porción cutánea del labio tienen una tasa de afectación ganglionar similar a la de otras áreas³¹. El riesgo de diseminación ganglionar no es tan alto en la nariz o en el canto interno del ojo, aunque la progresión local es un problema importante en estas áreas.

La recurrencia del tumor primario se ha relacionado con un mayor riesgo de metástasis ganglionares^{12,13,24}. El CEC recurrente parece además ser más agresivo que el CEC primario, se ha relacionado con un mayor tamaño tumoral y con un mayor riesgo de infiltración perineural y linfocelular, así como de invasión del tejido celular subcutáneo¹⁴. En esta línea también la presencia de bordes afectados en la primera extirpación se considera un factor de riesgo (recurrencia del 50%).

La evidencia clínica sugiere que la velocidad de crecimiento (Vc) rápida es un importante factor de riesgo para el CEC y así se considera en las guías de la NCCN³². Un estudio antiguo ya relacionaba tumores de crecimiento rápido con un peor pronóstico³³. Más recientemente, se ha observado que una VC > 4 mm de diámetro mayor del tumor al mes se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad y a un mayor riesgo de metástasis ganglionares³⁴.

Finalmente, la asociación de síntomas neurológicos al CEC es un marcador clínico de mal pronóstico que suele estar asociado a la presencia de invasión perineural (IPN) (véase Factores pronósticos histopatológicos). Los síntomas asociados a la IPN del CEC incluyen sobre todo dolor y parestesias, aunque puede asociarse también a picor, escozor y, más rara vez, a parálisis de nervios motores^{32,35}. El dolor además parece ser un síntoma clave en la identificación de CEC en pacientes trasplantados de órganos sólidos³⁶.

Relacionados con el paciente

La inmunosupresión es un factor de riesgo para el desarrollo de CEC. El CEC es especialmente frecuente en pacientes trasplantados de órganos sólidos, sobre todo en aquellos tratados mediante trasplante cardíaco, seguido del trasplante pulmonar, renal y hepático³⁷; en pacientes con hemopatías malignas, especialmente con leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico de célula pequeña³⁸; en pacientes en tratamiento inmunosupresor crónico, especialmente con

ciclosporina³⁹ y azatioprina⁴⁰ —sobre cuando hay exposición a radiación UV^{40,41}— y en pacientes VIH positivos⁴². La incidencia acumulada de CEC se incrementa de forma progresiva con la duración de la inmunosupresión^{43,44} y, en general, en pacientes inmunodeprimidos, los CEC son más agresivos^{15,42,45-47}.

Se ha demostrado un peor pronóstico en el CEC que asienta en cicatrices de largo tiempo de evolución, especialmente por quemaduras^{48,49}, y en áreas previamente irradiadas^{50,51}. El CEC es también más agresivo en algunas genodermatosis, especialmente en la epidermolisis ampollosa, donde es la principal causa de muerte⁵². El CEC es más frecuente en otras enfermedades hereditarias, como el xeroderma pigmentoso^{53,54}, el albinismo oculocutáneo^{55,56}, la disqueratosis congénita, el síndrome de Bloom⁵⁷, el síndrome de Rothmund-Thomson^{58,59}, el síndrome de Werner⁶⁰, el síndrome KID^{61,62}, el síndrome de Ferguson-Smith^{63,64}, el síndrome de Muir-Torre⁶⁵ y el síndrome de Lewandosky-Lutz⁶⁶, entre otras. Aunque no hay información que permita afirmar que el CEC sea más agresivo en todas estas enfermedades, e incluso en algunas de ellas tiende a exhibir un razonable buen pronóstico, el elevado riesgo obliga a manejar a estos pacientes con protocolos de seguimiento estrictos^{67,68}.

Factores pronósticos histopatológicos

El espesor se ha relacionado con el pronóstico del CEC en diversos estudios^{11,12,14-17,21,22,25,69-72} e incluso se ha identificado como el factor predictivo más importante para el desarrollo de metástasis¹⁶. Se ha visto que la probabilidad de metástasis es casi nula si el espesor del CEC es menor de 2 mm, es de en torno al 6% en tumores de 2 a 6 mm y del 16% en tumores de más de 6 mm de espesor¹⁶. La determinación del espesor debe realizarse desde la capa granulosa de la piel normal adyacente al tumor hasta la última célula que infiltra²³, lo cual puede plantear dificultades en la determinación del espesor de las lesiones exofíticas.

La invasión del tumor más allá de la grasa subcutánea es otro factor pronóstico al que se ha prestado atención en los últimos años^{10,17,18}. Se ha relacionado con un riesgo 7 veces mayor de recidiva y 11 veces mayor de metástasis²². La invasión del tumor más allá de la grasa puede plantear algunas ventajas sobre la determinación del espesor. Por un lado, es útil en la cirugía de Mohs, que evalúa cortes horizontales de la pieza quirúrgica —en los que el espesor tumoral en mm no puede ser valorado—; en segundo lugar, no plantea las dificultades que presenta la determinación del espesor tumoral en lesiones exofíticas y, además, justifica el mal pronóstico de algunas lesiones que infiltran el músculo a pesar de tener un espesor moderado.

El pobre grado de diferenciación se ha relacionado con un mal pronóstico del CEC en múltiples estudios^{11,16,17,19-22,25-27,69-79}. Según las series, entre el 8%⁷⁶ y el 25%¹⁶ de los CEC son pobremente diferenciados. Se ha asociado a un riesgo 3 veces mayor de recidiva local y 5 veces superior de metástasis²², así como a recurrencias más precoces.

La IPN está presente entre el 2,5 y el 10% de los CEC, y se asocia a otros rasgos histopatológicos de mal pronóstico¹⁴. Los estudios coinciden en reconocer su

implicación pronóstica y se ha visto asociada a un riesgo 4 veces superior de recidiva y 5 veces mayor de metástasis²². Más recientemente, se ha establecido que la IPN debe considerarse de alto riesgo, cuando afecta a nervios de $\geq 0,1$ mm de diámetro^{10,17,18}. Además, la IPN de nervios profundos (localizados por debajo de la dermis) y la IPN extensiva se consideran rasgos de la IPN también asociados a mal pronóstico⁸⁰. Debe distinguirse entre IPN y diseminación perineural, la primera responde a la detección histológica, mientras que la segunda, por definición, es un estadio más avanzado, detectable clínica o radiológicamente y es la vía para la invasión del sistema nerviosa central por parte del CEC⁸¹.

Otros factores de riesgo histopatológicos en el CEC son la infiltración linfovascular²⁵, el patrón de crecimiento infiltrativo⁸², la desmoplasia^{16,83,84} —definida por al menos un 30% de estroma desmoplásico asociado al tumor— y el *budding*^{85,86} —definido por la presencia de nidos de 4-5 células en el frente de invasión, aunque sin consenso claro⁸⁷. Además, se han asociado a un peor pronóstico algunas variantes histopatológicas de CEC, especialmente el CEC acantolítico^{88,89} y el CEC adenoescamoso⁹⁰, aunque series más recientes parecen haber sugerido que su relevancia pronóstica puede ser escasa⁹¹ y la existencia de un infiltrado rico en eosinófilos y células plasmáticas²⁶, pero se necesitan más estudios que caractericen los infiltrados inflamatorios asociados al CEC y los relacionen con el pronóstico de manera fiable. Algunos marcadores, como EGFR^{92,93}, D2-40^{94,95} y marcadores de transición epitelio-mesénquima⁹⁶ se han asociado a un pronóstico desfavorable en el CEC. Recientemente, la expresión de PD-L1⁹⁷⁻⁹⁹ se ha vinculado a un riesgo más alto metástasis ganglionares.

La combinación de factores de riesgo es lo que se emplea para definir los diferentes grupos de riesgo en los sistemas de estadificación. En el CEC se emplea la octava edición del sistema de estadificación del AJCC y el sistema alternativo del Brigham and Women's Hospital, cuyas características se recogen en la [tabla 1](#).

Términos que hacen referencia al carcinoma epidermoide cutáneo de mal pronóstico

Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo

En términos prácticos, la presencia de alguno de los factores de mal pronóstico es lo que define un CEC como CECar ([tabla 2](#)). No obstante, la relevancia pronóstica de cada factor no es la misma y la combinación de varios de ellos se sabe que confiere un riesgo mayor que la presencia de cada uno de ellos por separado^{18,100-102}. En este sentido, definir mejor el CECar pasaría por definir mejor la relevancia pronóstica de cada uno de los factores de riesgo por un lado y la de la combinación de estos, por otro. Si tenemos en cuenta el actual sistema de estadificación²³ y el sistema alternativo BWH¹⁰⁰, podría definirse como CECar aquel T3/T4 con arreglo al sistema AJCC-8 o T2b/T3 con arreglo al sistema alternativo de estadificación del BWH. No obstante, muchos tumores así estadificados no van a tener un comportamiento especialmente agresivo.

Tabla 1 Estadificación del carcinoma epidermoide cutáneo

A) 8.ª edición AJCC		
T	TX	Tumor primario no puede ser determinado (tras legrado, etc.)
	T0	Sin evidencia de tumor primario
	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Hasta 2 cm de diámetro mayor
	T2	Tumor \geq 2 cm pero $<$ de 4 cm de diámetro mayor
N	T3	Tumor \geq 4 cm de diámetro mayor o mínima erosión del hueso o invasión perineural o invasión profunda ^a
	T4	Tumor con afectación ósea extensa cortical o medular (T4a), invasión de la base del cráneo, o invasión a través del foramen de la base del cráneo(T4b)
	NX	Afectación ganglionar no puede determinarse (extirpación previa por otro motivo, hábito corporal...)
	N0	Ausencia de afectación ganglionar clínica/radiológica
M	N1	Metástasis en un ganglio ipsolateral aislado \leq 3 cm de diámetro mayor, ENE (-)
	N2	N2a: metástasis en un ganglio ipsolateral aislado 3-6 cm de diámetro mayor, ENE (-) N2b: metástasis en múltiples ganglios ipsolaterales menores de 6 cm, ENE (-) N2c: metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, menores de 6 cm, ENE (-)
	N3	N3a: metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm, ENE (-) N3b: metástasis en cualquier ganglio/s y ENE (+)
	M0	Ausencia de metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
Sistema de estadificación TNM del AJCC para el CEC de cabeza y cuello (8.ª ed.)		
T1	N0	M0 Estadio I
T2	N0	M0 Estadio II
T3	N0, N1	M0 Estadio III
T1	N1	M0 Estadio III
T2	N1	M0 Estadio III
T1-T3	N2	M0 Estadio IV
Cualquier T	N3	M0 Estadio IV
T4	Cualquier N	M0 Estadio IV
Cualquier T	Cualquier N	M1 Estadio IV
B) Sistema alternativo de estadificación del Brigham and Women's hospital		
T1	0 factores de alto riesgo	
T2a	1 factor de alto riesgo	
T2b	2-3 factores de alto riesgo	
T3	4 o más factores alto de riesgo/invasión ósea	
Factores de alto riesgo para el sistema BWH		
Diámetro de 2 cm o más		
Pobre grado de diferenciación		
Invasión perineural de nervios \geq 0,1 mm de diámetro		
Invasión más allá de la grasa (excluyendo invasión ósea que clasifica un tumor como T3 directamente)		

A) 8.ª edición del AJCC: se incluye la localización en el labio inferior; se excluye el carcinoma de párpado. Se excluyen tumores de vulva, pene, región perineal y resto de localizaciones fuera de cabeza y cuello. ENE (extensión extranodal o extracapsular, definida como extensión a través de la cápsula del ganglio linfático en el tejido conectivo circundante, con o sin reacción estromal). B) Sistema alternativo del Brigham and Women's Hospital.

^a Invasión profunda se define como espesor mayor de 6 mm o invasión más allá de la grasa subcutánea. La invasión perineural para clasificar un tumor como T3 debe ser de nervios mayores de 0,1 mm, más profundos que la dermis, o afectación clínica o radiológica de afectación de nervios nominados sin afectación o invasión de la base del cráneo.

Carcinoma epidermoide cutáneo localmente avanzado

No hay una definición homogénea de CEClA, aunque todas las referencias al CEClA tienen puntos en común. Se ha definido como el CEC que no es potencialmente curable o que resulta poco probable que sea curable con cirugía, radioterapia o con el tratamiento combinado (cirugía + radioterapia) tras

la discusión razonada en un comité multidisciplinar¹⁰³. Esta definición se ajusta a la práctica clínica y además ha sido tomada como referencia en algunos ensayos clínicos en otros tipos de CCNM, concretamente en carcinoma basocelular¹⁰⁴.

Los criterios para considerar un CEClA en el ensayo del fármaco anti-PD1 recientemente aprobado para el CEC fueron el de pacientes que no eran candidatos a la cirugía: 1) por recaída tras 2 o más intervenciones y curación

Tabla 2 Factores pronósticos en el carcinoma escamoso cutáneo (CEC): CEC de bajo riesgo y CEC de alto riesgo

	Bajo riesgo	Alto riesgo
<i>Clinicos</i>		
Tamaño	< 20 mm	< 20 mm
Localización	Fuera de la zona H	Oreja, labio inferior, sien
Primario/recurrente	Primario	Recurrente
Bordes	Bien definidos	Mal definidos
Estado inmune	Inmunocompetente	Inmunodeprimido
Velocidad de crecimiento	Lenta	Rápida
Clínica asociada	Asintomático	Dolor, parestesias
<i>Histopatológicos</i>		
Espesor	< 6 mm	> 6 mm
Profundidad de invasión	Dermis	Más allá de la grasa
Grado de diferenciación	Bueno-moderado	Pobre
Invasión perineural	No	Sí (nervios 0,1 mm o más, profundos)
Subtipo histológico	Verrucoso, queratoacantoma	Desmoplásico, adenoescamoso

Tabla 3 Escenarios clínicos que permiten clasificar un CEC como CEC localmente avanzado

Tumor que invade estructuras óseas
Tumor con invasión perineural clínica o radiológica
Tumor cuyo tamaño no hace posible una cirugía con intención curativa o la consigue solo a expensas de un resultado cosmético o funcional inaceptables
Tumor que invade la punta nasal en toda su extensión o tumor que requiere para su extirpación de la realización de una rinectomía
Tumor que invade cavidades corporales (craneal, torácica o abdominopélvica) o tiene alto riesgo de invadirlas
Tumor que afecta a la oreja y requiere auriclectomía
Tumor de cabeza y cuello con extensión directa a los senos paranasales
Tumor con metástasis en tránsito
Recurrencia profunda en una zona previamente sometida a extirpación de CEC suprayacente
Tumor que afecta al párpado o canto interno y amenaza con invasión orbitaria

quirúrgica poco probable, y 2) porque el tratamiento quirúrgico podía implicar complicaciones sustanciales o deformidad¹⁰⁵. Resulta más difícil definir de manera teórica qué pacientes con CEC pueden no ser candidatos a tratamiento convencional. Podría considerarse que aquellos casos con invasión ósea extensa a la luz de la existencia de los nuevos fármacos podrían beneficiarse de ellos. En la [tabla 3](#) se recogen algunos escenarios clínicos que permiten clasificar un CEC como CECLA.

Carcinoma epidermoide cutáneo metastásico

El CECm se define como aquel CEC que ha abandonado su localización primaria en la piel. En la mayoría de los casos, el CECm afecta a ganglios linfáticos o a la glándula parótida y en menor medida a otros órganos. La afectación en tránsito en la piel por CEC, definida como la presencia de focos de tumor diferenciados del CEC primario y antes que el primer escalón de drenaje linfático¹⁰⁶, podría considerarse una forma de CECm locorregional, tal como se tiene en cuenta para el melanoma, aunque no modifica la estadificación de la categoría N en el CEC¹⁰⁷.

Se ha estimado que en torno a un 5% de los CEC pueden dar lugar a metástasis¹⁰⁸, aunque hasta ahora no han existido registros exhaustivos que hayan permitido una

estimación real. En 2013, en Inglaterra, se incluyeron en los registros automatizados el CEC y el CECm, lo que ha permitido en un estudio reciente ofrecer datos al respecto con una base poblacional por primera vez¹⁰⁹. Durante 15,5 meses de seguimiento, el 2,1% de los pacientes con CEC tenían un CECm¹⁰⁹, aunque los autores consideran que la tasa podría estar infraestimada por cuanto la ICD-10 no contempla códigos específicos para el CECm. De esos CECm, más del 90% se desarrollaron en los 3 años posteriores al diagnóstico¹⁰⁹.

Carcinoma epidermoide cutáneo avanzado y carcinoma escamoso agresivo

De manera práctica, se han empleado en la literatura también los términos de CECav y CECag para hacer referencia a situaciones clínicas más generales. Así, el término CECav se ha empleado para agrupar el CECLA y el CECm¹⁰⁵. Por otra parte, el término de CECag se ha utilizado para hacer referencia al CECm y al CEC que da lugar a muerte por progresión local⁴⁵. Los términos avanzado y agresivo, no obstante, pueden resultar poco específicos y, por tanto, cuando se empleen es oportuno definir convenientemente a qué contexto clínico hacen referencia. En este sentido, existirían los siguientes términos relacionados con el mal pronóstico en el CEC: CECar, CECLA, CECm, CECav y CECag ([tabla 4](#)).

Tabla 4 Definiciones de CEC de mal pronóstico en práctica clínica

Definiciones del CEC en práctica clínica	
CECar	CEC que presenta alguno de los factores de alto riesgo
CECla	CEC que no es potencialmente curable con los tratamientos convencionales (cirugía, radioterapia o combinación de ambos) tras una discusión razonada en un comité multidisciplinar
	CEC en el que la cirugía supondría secuelas funcionales o cosméticas inaceptables
CECm	CEC que ha abandonado su localización primaria en la piel
CECav	CECla o CECm
CECag	CECla o CECm que da lugar a muerte por progresión local

CEC: carcinoma epidermoide cutáneo; CECar: CEC de alto riesgo; CECag: CEC agresivo; CECav: CEC avanzado; CECLA: CEC localmente avanzado; CECm: CEC metastásico.

Fundamentos sobre el manejo del carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo, localmente avanzado y metastásico

La cirugía convencional es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos de CEC, con diferencias en el margen en función de que el tumor sea CEC de bajo riesgo (CECbr) (4 mm) o CECar (10 mm)¹¹⁰. La cirugía de Mohs se reserva para casos recurrentes y para localizaciones de alto riesgo en las que los márgenes de seguridad puedan dar lugar a un compromiso funcional significativo o cosméticamente inaceptable. La radioterapia adyuvante de tumor primario se reserva para casos con IPN, especialmente de clínica, radiológica, extensiva, de nervios de 0,1 mm o más, o de nervios profundos, y para casos con márgenes positivos que no puedan ser reintervenidos con la seguridad de dejar al paciente libre de tumor⁸⁰. En pacientes inoperables, la radioterapia electiva y tratamientos tanto destructivos como intralesionales pueden ser una opción^{32,110}. La utilidad de la biopsia selectiva del ganglio centinela está aún por determinar, aunque es posible que pueda tener utilidad determinados grupos de pacientes¹¹¹.

El manejo del CECLA es complejo. En general, el abordaje quirúrgico no es suficiente o resulta inapropiado por las repercusiones cosméticas o funcionales. Con la existencia de los nuevos fármacos anti-PD1 y la aprobación del cemiplimab en el tratamiento del CECLA¹⁰⁵, esta sería la opción preferida siempre que el paciente tenga un adecuado *performance status* (PS) —situación clínica basal. Si la opción sistémica no es posible por las circunstancias del paciente, el tratamiento paliativo es una opción para considerar. Está por definir la utilidad del tratamiento sistémico para reducir la masa tumoral y permitir el tratamiento quirúrgico con menores secuelas para el paciente (neoadyuvancia).

En el caso de CECm se recomienda la cirugía, siempre que sea posible, seguida de radioterapia complementaria^{80,112,113}. En los casos no operables, si el paciente tiene un buen PS el tratamiento sistémico, actualmente con anti-PD1 es la opción preferida. A pesar de la edad, una proporción significativa de paciente con CECav tienen una situación clínica que permite el tratamiento sistémico¹⁰³. Cemiplimab es el único fármaco aprobado para el tratamiento del CECm y del CECLA¹⁰⁵. En casos con mal PS y en pacientes inoperables que no sean susceptibles de tratamiento sistémico o que no respondan, el tratamiento paliativo es una opción que debe considerarse. Dado que

el CECm y el CECLA presentan un manejo razonablemente parecido, el término CECav puede emplearse para hacer referencia a dichos escenarios clínicos.

Conclusión

En el momento actual, no existe una definición consensuada de CECLA y, a la luz del advenimiento de los nuevos fármacos, parece necesaria. El grupo de trabajo ha considerado que el CECLA podría considerarse aquel que no es potencialmente curable con los tratamientos convencionales (cirugía, radioterapia o combinación de ambas) tras una discusión razonada en un comité multidisciplinar o aquel CEC en el que la cirugía supondría secuelas funcionales o cosméticas inaceptables. El CECm sería aquel que ha abandonado su localización primaria en la piel. El CECav agruparía los casos de CECLA y CECm, y tanto los casos de CECm como los del CECLA que dan lugar a la muerte por progresión local (lo que podría considerarse el CEC que da lugar a eventos mayores) pueden referirse como CECag. El CECar sería aquel CEC que presenta alguno de los factores clínicos o histopatológicos de alto riesgo, aunque posiblemente esta sea una definición demasiado amplia dado que agrupa a tumores que muy probablemente no darán lugar a eventos desfavorables, por lo que será necesaria una mejor estratificación de estos casos en el futuro.

Financiación

J.C. está parcialmente financiado por los proyectos: PI18/000587 (Instituto de Salud Carlos III cofinanciado con fondos FEDER) y GRS 1835/A/18 (Gerencia Regional de Salud de Castilla y León).

Conflicto de intereses

Los autores han recibido honorarios como miembros de un Advisory Board para Sanofi.

Bibliografía

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166:1069–80.

2. Donaldson MR, Coldiron BM. No end in sight: The skin cancer epidemic continues. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30:3–5.
3. Brougham ND, Tan ST. The incidence and risk factors of metastasis for cutaneous squamous cell carcinoma —implications on the T-classification system. *J Surg Oncol.* 2014;110:876–82.
4. Leiter U, Keim U, Eigentler T, Katalinic A, Holleczek B, Martus P, et al. Incidence mortality, and trends of nonmelanoma skin cancer in Germany. *J Invest Dermatol.* 2017;137:1860–7.
5. Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Volkmer B, Greinert R, et al. Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. *J Invest Dermatol.* 2014;134:43–50.
6. 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;68:957–66.
7. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: Incidence. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30 5 Pt 1:774–8.
8. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2001;344:975–83.
9. Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin Cancer incidence and mortality in Spain: A systematic review and meta-analysis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:318–28.
10. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: A 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol.* 2013;149:541–7.
11. Breuninger H, Black B, Rassner G. Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol.* 1990;94:624–7.
12. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. 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;26:976–90.
13. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg.* 2002;28:268–73.
14. 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.
15. 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.
16. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Rocken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: A prospective study. *J Clin Oncol.* 2008;9:713–20.
17. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, Murphy GF, Qureshi AA, Schmults CD. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2013;32:327–34.
18. 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 Dermatol.* 2013;149:402–10.
19. 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;172:1029–36.
20. Eroglu A, Berberoglu U, Berreroğlu S. Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin. *J Surg Oncol.* 1996;61:124–30.
21. Wermker K, Kluwig J, Schipmann S, Klein M, Schulze HJ, Hallermann C. Prediction score for lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma of the external ear. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:128–35.
22. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence metastasis, and disease-specific death: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016;152:419–28.
23. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al., editores. *AJCC cancer staging manual.* 8th ed. New York: Springer; 2017.
24. Dinehart SM, Pollack SV. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip. An analysis of twenty-seven cases. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21 2 Pt 1:241–8.
25. 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.
26. Quaedvlieg PJ, Creyten DH, Epping GG, Peutz-Kootstra CJ, Nieman FH, Thissen MR, et al. Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips. *Histopathology.* 2006;49:256–64.
27. Mourouzis C, Boynton A, Grant J, Umar T, Wilson A, Macpherson D, et al. Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis —UK experience. *J Craniomaxillofac Surg.* 2009;37:443–7.
28. Baker NJ, Webb AA, Macpherson D. Surgical management of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2001;39:87–90.
29. Griffiths RW, Feeley K, Suvarna SK. Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasive squamous cell carcinoma of the skin: assessment in a minimum 5 year follow-up study after conventional excisional surgery. *Br J Plast Surg.* 2002;55:287–92.
30. Pugliano-Mauro M, Goldman G. Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2010;36:1544–53.
31. Wang DM, Kraft S, Rohani P, Murphy GF, Besaw RJ, Karia PS, et al. Association of nodal metastasis and mortality with vermilion vs. cutaneous lip location in cutaneous squamous cell carcinoma of the lip. *JAMA Dermatol.* 2018;154:701–7.
32. National Comprehensive Cancer Network. Squamous cell skin cancer (Version 1.2019) [consultado 10 Ene 2019]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf.
33. Fitzpatrick PJ, Harwood AA. Acute epithelioma —an aggressive squamous cell carcinoma of the skin. *Am J Clin Oncol.* 1985;8:468–71.
34. Canueto J, Martín-Vallejo J, Cardenoso-Alvarez E, Fernández-López E, Pérez-Losada J, Roman-Curto C. Rapid growth rate is associated with poor prognosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43:876–82.
35. Han A, Ratner D. What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion? *Cancer.* 2007;109:1053–9.
36. Bouwes Bavinck JN, Harwood CA, Genders RE, Wisgerhof HC, Plasmeijer EI, Mitchell L, et al. Pain identifies squamous cell carcinoma in organ transplant recipients: The SCOPE-ITSCC PAIN study. *Am J Transplant.* 2014;14:668–76.
37. Veness MJ, Quinn DI, Ong CS, Keogh AM, Macdonald PS, Cooper SG, et al. Aggressive cutaneous malignancies following cardiotoracic transplantation: The Australian experience. *Cancer.* 1999;85:1758–64.
38. 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.
39. Price ML, Tidman MJ, Ogg CS, MacDonald DM. Skin cancer and cyclosporine therapy. *N Engl J Med.* 1985;313:1420.

40. Perrett CM, Walker SL, O'Donovan P, Warwick J, Harwood CA, Karran P, et al. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol*. 2008;159:198–204.
41. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science*. 2005;309:1871–4.
42. Varra V, Woody NM, Reddy C, Joshi NP, Geiger J, Adelstein DJ, et al. Suboptimal outcomes in cutaneous squamous cell cancer of the head and neck with nodal metastases. *Anticancer Res*. 2018;38:5825–30.
43. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348:1681–91.
44. Euvrard S, Kanitakis J, Decullier E, Butnaru AC, Lefrancois 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.
45. Lanz J, Bouwes Bavinck JN, Westhuis M, Quint KD, Harwood CA, Nasir S, et al. Aggressive squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *JAMA Dermatol*. 2019.
46. Stevenson ML, Kim R, Meehan SA, Pavlick AC, Carucci JA. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: The importance of T2 stratification and hematologic malignancy in prognostication. *Dermatol Surg*. 2016;42:932–5.
47. Hausauer AK, Maurer T, Leslie KS, Parvataneni R, Stuart SE, Chren MM. Recurrence after treatment of cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas in patients infected with human immunodeficiency virus. *JAMA Dermatol*. 2013;149:239–41.
48. Gul U, Kilic A. Squamous cell carcinoma developing on burn scar. *Ann Plast Surg*. 2006;56:406–8.
49. Kowal-Vern A, Criswell BK. Burn scar neoplasms: A literature review and statistical analysis. *Burns*. 2005;31:403–13.
50. Martin H, Strong E, Spiro RH. Radiation-induced skin cancer of the head and neck. *Cancer*. 1970;25:61–71.
51. Edwards MJ, Hirsch RM, Broadwater JR, Netscher DT, Ames FC. Squamous cell carcinoma arising in previously burned or irradiated skin. *Arch Surg*. 1989;124:115–7.
52. Mellerio JE, Robertson SJ, Bernardis C, Diem A, Fine JD, George R, et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: Best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol*. 2016;174:56–67.
53. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: Long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet*. 2011;48:168–76.
54. Lehmann J, Schubert S, Emmert S. Xeroderma pigmentosum: Diagnostic procedures, interdisciplinary patient care, and novel therapeutic approaches. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12:867–72.
55. Lekalakala PT, Khammissa RA, Kramer B, Ayo-Yusuf OA, Lemmer J, Feller L. Oculocutaneous albinism and squamous cell carcinoma of the skin of the head and neck in Sub-Saharan Africa. *J Skin Cancer*. 2015;2015:167847.
56. Gronskov K, Ek J, Brondum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:43.
57. Cunniff C, Bassetti JA, Ellis NA. Bloom's syndrome: Clinical spectrum molecular pathogenesis, and cancer predisposition. *Mol Syndromol*. 2017;8:4–23.
58. Stinco G, Governatori G, Mattighello P, Patrone P. Multiple cutaneous neoplasms in a patient with Rothmund-Thomson syndrome: Case report and published work review. *J Dermatol*. 2008;35:154–61.
59. Larizza L, Roversi G, Volpi L. Rothmund-Thomson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:2.
60. Monnat RJ Jr. "Rewritten in the skin": Clues to skin biology and aging from inherited disease. *J Invest Dermatol*. 2015;135:1484–90.
61. Natsuga K, Akiyama M, Shimizu H. Malignant skin tumours in patients with inherited ichthyosis. *Br J Dermatol*. 2011;165:263–8.
62. Cogshall K, Farsani T, Ruben B, McCalmont TH, Berger TG, Fox LP, et al. Keratitis, ichthyosis, and deafness syndrome: A review of infectious and neoplastic complications. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:127–34.
63. Kang HC, Quigley DA, Kim IJ, Wakabayashi Y, Ferguson-Smith MA, D'Alessandro M, et al. Multiple self-healing squamous epithelioma (MSSE): Rare variants in an adjacent region of chromosome 9q22.3 to known TGFBR1 mutations suggest a digenic or multilocus etiology. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1907–10.
64. Goudie DR, d'Alessandro M, Merriman B, Lee H, Szeverenyi I, Avery S, et al. Multiple self-healing squamous epithelioma is caused by a disease-specific spectrum of mutations in TGFBR1. *Nat Genet*. 2011;43:365–9.
65. Ponti G, Ponz de Leon M. Muir-Torre syndrome. *Lancet Oncol*. 2005;6:980–7.
66. Burger B, Itin PH. Epidermodysplasia verruciformis. *Curr Probl Dermatol*. 2014;45:123–31.
67. Jaju PD, Ransohoff KJ, Tang JY, Sarin KY. Familial skin cancer syndromes: Increased risk of nonmelanotic skin cancers and extracutaneous tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:437–51 [quiz 452–434].
68. Schierbeck J, Vestergaard T, Bygum A. Skin cancer associated genodermatoses: A literature review. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:360–9.
69. Friedman HI, Cooper PH, Wanebo HJ. Prognostic and therapeutic use of microstaging of cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and extremities. *Cancer*. 1985;56:1099–105.
70. Stein AL, Tahan SR. Histologic correlates of metastasis in primary invasive squamous cell carcinoma of the lip. *J Cutan Pathol*. 1994;21:16–21.
71. Kyrgidis A, Tzellos TG, Kechagias N, Patrikidou A, Xirou P, Kiti-kidou K, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: Risk factors of overall and recurrence-free survival. *Eur J Cancer*. 2010;46:1563–72.
72. Roozeboom MH, Lohman BG, Westers-Attema A, Nelemans PJ, Botterweck AA, van Marion AM, et al. Clinical and histological prognostic factors for local recurrence and metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma: Analysis of a defined population. *Acta Derm Venereol*. 2012;93:417–21.
73. Mehrany K, Weenig RH, Pittelkow MR, Roenigk RK, Otley CC. High recurrence rates of squamous cell carcinoma after Mohs' surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Dermatol Surg*. 2005;31:38–42 [discussion 42].
74. 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.
75. Metchnikoff C, Mully T, Singer JP, Golden JA, Arron ST. The 7th edition AJCC staging system for cutaneous squamous cell carcinoma accurately predicts risk of recurrence for heart and lung transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:829–35.
76. 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;106:811–5.
77. Peat B, Insull P, Ayers R. Risk stratification for metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *ANZ J Surg*. 2012;82:230–3.

78. Brinkman JN, Hajder E, van der Holt B, Den Bakker MA, Hovius SE, Mureau MA. The effect of differentiation grade of cutaneous squamous cell carcinoma on excision margins, local recurrence metastasis, and patient survival: A retrospective follow-up study. *Ann Plast Surg.* 2015;75:323–6.
79. Vasconcelos L, Melo JC, Miot HA, Marques ME, Abbade LP. Invasive head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: Clinical and histopathological characteristics, frequency of local recurrence and metastasis. *An Bras Dermatol.* 2014;89:562–8.
80. Canueto J, Jaka A, Toll A. The value of adjuvant radiotherapy in cutaneous squamous cell carcinoma: A review. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109:476–84.
81. Bakst RL, Glastonbury CM, Parvathaneni U, Katabi N, Hu KS, Yom SS. Perineural invasion and perineural tumor spread in head and neck cancer: A critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103:1109–24.
82. Frierson HF Jr, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum Pathol.* 1986;17:346–54.
83. Salmon PJ, Hussain W, Geisse JK, Grekin RC, Mortimer NJ. Sclerosing squamous cell carcinoma of the skin, an underemphasized locally aggressive variant: a 20-year experience. *Dermatol Surg.* 2011;37:664–70.
84. 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.
85. Fujimoto M, Yamamoto Y, Matsuzaki I, Warigaya K, Iwahashi Y, Kojima F, et al. Tumor budding is an independent risk factor for lymph node metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma: A single center retrospective study. *J Cutan Pathol.* 2016;43:766–71.
86. Gonzalez-Guerrero M, Martinez-Cambor P, Vivanco B, Fernandez-Vega I, Munguia-Calzada P, Gonzalez-Gutierrez MP, et al. The adverse prognostic effect of tumor budding on the evolution of cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1139–45.
87. Kanitakis J, Karayannopoulou G. Prognostic significance of tumor budding in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:e5.
88. Johnson WC, Helwig EB. Adenoid squamous cell carcinoma (adenoacanthoma). A clinicopathologic study of 155 patients. *Cancer.* 1966;19:1639–50.
89. Nappi O, Pettinato G, Wick MR. Adenoid (acantholytic) squamous cell carcinoma of the skin. *J Cutan Pathol.* 1989;16:114–21.
90. Banks ER, Cooper PH. Adenosquamous carcinoma of the skin: A report of 10 cases. *J Cutan Pathol.* 1991;18:227–34.
91. Ogawa T, Kiuru M, Konia TH, Fung MA. Acantholytic squamous cell carcinoma is usually associated with hair follicles, not acantholytic actinic keratosis, and is not “high risk”: Diagnosis, management, and clinical outcomes in a series of 115 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:327–33.
92. Canueto J, Cardenoso E, Garcia JL, Santos-Briz A, Castellanos-Martin A, Fernandez-Lopez E, et al. Epidermal growth factor receptor expression is associated with poor outcome in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2017;176:1279–87.
93. 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.
94. Canueto J, Cardenoso-Alvarez E, Cosano-Quero A, Santos-Briz A, Fernandez-Lopez E, Perez-Losada J, et al. The expression of podoplanin is associated with poor outcome in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2017;44:144–51.
95. Toll A, Gimeno-Beltran J, Ferrandiz-Pulido C, Masferrer E, Yebenes M, Jucgla A, et al. D2-40 immunohistochemical overexpression in cutaneous squamous cell carcinomas: A marker of metastatic risk. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:1310–8.
96. Toll A, Masferrer E, Hernandez-Ruiz ME, Ferrandiz-Pulido C, Yebenes M, Jaka A, et al. Epithelial to mesenchymal transition markers are associated with an increased metastatic risk in primary cutaneous squamous cell carcinomas but are attenuated in lymph node metastases. *J Dermatol Sci.* 2013;72:93–102.
97. Garcia-Diez I, Hernandez-Ruiz E, Andrades E, Gimeno J, Ferrandiz-Pulido C, Yebenes M, et al. PD-L1 Expression is increased in metastasizing squamous cell carcinomas and their metastases. *Am J Dermatopathol.* 2018;40:647–54.
98. Garcia-Pedrero JM, Martinez-Cambor P, Diaz-Coto S, Munguia-Calzada P, Vallina-Alvarez A, Vazquez-Lopez F, et al. Tumor programmed cell death ligand 1 expression correlates with nodal metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:527–33.
99. Slater NA, Googe PB. PD-L1 expression in cutaneous squamous cell carcinoma correlates with risk of metastasis. *J Cutan Pathol.* 2016;43:663–70.
100. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, Murphy GF, Qureshi AA, Schmults CD. Evaluation of American Joint Committee on Cancer International Union Against Cancer, and Brigham and Women’s Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32:327–34.
101. Karia PS, Morgan FC, Califano JA, Schmults CD. Comparison of tumor classifications for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck in the 7th vs. 8th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *JAMA Dermatol.* 2018;154:175–81.
102. Canueto J, Burguillo J, Moyano-Bueno D, Vinolas-Cuadros A, Conde-Ferreiros A, Corchete-Sanchez LA, et al. Comparing the eighth and the seventh editions of the American Joint Committee on Cancer staging system and the Brigham and Women’s Hospital alternative staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: Implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:106–13.
103. Hillen U, Leiter U, Haase S, Kaufmann R, Becker J, Gutzmer R, et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns—Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer.* 2018;96:34–43.
104. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366:2171–9.
105. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379:341–51.
106. Ma JH, Wu A, Veness M, Estall V, Hong A, Borg M, et al. In-transit metastasis from squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2016;42:1285–92.
107. Canueto J, Roman-Curto C. Novel additions to the AJCC’s New Staging Systems for Skin Cancer. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:818–26.
108. Weinberg AS, Ogle CA, Shim EK. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: An update. *Dermatol Surg.* 2007;33:885–99.
109. Venables ZC, Autier P, Nijsten T, Wong KF, Langan SM, Rous B, et al. Nationwide incidence of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in England. *JAMA Dermatol.* 2019;155:298–306.
110. 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.

111. Tejera-Vaquerizo A, Garcia-Doval I, Llombart B, Canueto J, Martorell-Calatayud A, Descalzo-Gallego MA, et al. Systematic review of the prevalence of nodal metastases and the prognostic utility of sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol*. 2018;45:781–90.
112. Veness MJ, Palme CE, Smith M, Cakir B, Morgan GJ, Kalnins I. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes (nonparotid): A better outcome with surgery and adjuvant radiotherapy. *Laryngoscope*. 2003;113:1827–33.
113. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, Gebiski V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: Combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope*. 2005;115:870–5.