

Estudio epidemiológico y clínico de carcinoma epidermoide de alto riesgo en un solo centro hospitalario

Rocío Ortega-Portillo,¹ Amelia Peniche-Castellanos,² Leonel O Fierro-Arias,³ Rosa M Ponce-Olivera,³ Ivonne Arellano-Mendoza⁴

Resumen

ANTECEDENTES: El carcinoma epidermoide es el segundo cáncer más común, con incidencia anual estimada de 186,157 a 419,843 casos en Estados Unidos. El carcinoma epidermoide de alto riesgo es un subgrupo que se relaciona con mayor capacidad de evolucionar a metástasis ganglionar y, por tanto, tiene morbilidad y mortalidad elevadas.

OBJETIVO: Conocer la frecuencia del carcinoma epidermoide de alto riesgo (CECAR) en el Hospital General de México y determinar sus características clínicas y epidemiológicas.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo y descriptivo en el que se revisaron los archivos de la Unidad de Dermato-Oncología del Hospital General de México de enero de 2005 a diciembre de 2014. Se identificaron los casos cuyo diagnóstico clínico fue el de carcinoma epidermoide con confirmación histológica. De cada uno de los expedientes se recabaron factores de alto riesgo de CECAR.

RESULTADOS: Se revisaron 5463 expedientes, de los que 1169 correspondían a carcinoma epidermoide confirmado histopatológicamente; de éstos, 71 expedientes cumplieron criterios para diagnóstico de carcinoma epidermoide de alto riesgo, lo que representó una prevalencia de 6%. La mayor frecuencia fue en hombres (55%). Hubo predominio en pacientes mayores de 65 años (69%). La topografía más afectada fue en el segmento cefálico con predominio en el pabellón auricular (35.5%). En relación con los factores de alto riesgo destacó con más frecuencia el diámetro tumoral mayor de 5 cm en 46 pacientes (65%), seguido de la invasión perineural en 34 pacientes (48%) y localización en áreas de alto riesgo (pabellón auricular, labios o genitales) con 30 pacientes (42%).

CONCLUSIONES: La prevalencia de carcinoma epidermoide de alto riesgo en el periodo estudiado fue de 6%; fue más frecuente en hombres y en mayores de 65 años de edad.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma epidermoide; metástasis.

¹ Médico residente del Curso de Alta Especialidad de Dermato-Oncología.

² Jefe de la Unidad de Dermato-Oncología.

³ Médico adscrito a la Unidad de Dermato-Oncología.

⁴ Jefe del Servicio de Dermatología.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2017

Aceptado: diciembre 2017

Correspondencia

Dra. Rocío Ortega Portillo
flew082@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Ortega-Portillo R, Peniche-Castellanos A, Fierro-Arias LO, Ponce-Olivera RM y col. Estudio epidemiológico y clínico de carcinoma epidermoide de alto riesgo en un solo centro hospitalario. Dermatol Rev Mex. 2018 mar;62(2):92-100.

Dermatol Rev Mex 2018 March;62(2):92-100.

Epidemiological and clinical study of high risk squamous-cell carcinoma in a single hospital center.

Rocío Ortega-Portillo,¹ Amelia Peniche-Castellanos,² Leonel O Fierro-Arias,³ Rosa M Ponce-Olivera,³ Ivonne Arellano-Mendoza⁴

Abstract

BACKGROUND: Squamous cell carcinoma is the second most common cancer with an estimated annual incidence of 186,157 to 849,843 cases in the United States. High-risk squamous cell carcinoma is a subgroup that is associated with a greater capacity to develop nodal metastases and therefore high morbidity and mortality.

OBJECTIVE: To determine the frequency of high risk cutaneous squamous cell carcinoma in the Hospital General de Mexico and to determine its clinical and epidemiological characteristics.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective and descriptive study was done in which clinical files from January 2005 to December 2014, of the Dermato-Oncology Unit of the Hospital General de Mexico, were reviewed. We identified those whose clinical diagnosis was that of squamous cell carcinoma with histological confirmation. From each of the files were collected high risk factors for high-risk squamous cell carcinoma.

RESULTS: 5463 records were reviewed, of which 1169 corresponded to histopathologically confirmed epidermoid carcinoma; of these 71 files fulfilled criteria for diagnosis of high-risk squamous cell carcinoma representing a prevalence of 6%. The highest frequency was in men (55%). It predominated in patients older than 65 years (69%). The most affected topography was in the cephalic segment with predominance in ear (35.5%). In relation to high-risk factors, the tumor diameter greater than 5 cm was present in 46 patients (65%), followed by perineural invasion in 34 patients (48%) and location in high-risk areas (ear, lip or genital) with 30 patients (42%).

CONCLUSIONS: Prevalence of high-risk squamous cell carcinoma during the studied period was of 6%; it was more frequent in men and in older than 65 years.

KEYWORDS: Squamous cell carcinoma; Epidermoid carcinoma; Metastasis.

ANTECEDENTES

En las últimas décadas se ha incrementado la incidencia de cáncer de piel no melanoma en todo el mundo. El carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) es la segunda neoplasia cutánea más frecuente, representa 20 a 25% de los casos; con incidencia anual estimada de 186,157 a 418,843 casos en Estados Unidos¹ con riesgo de metástasis de 2 a 6%.² Existe un subgrupo de carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo con comportamiento biológico más agresivo, con tendencia a la recidiva local, a la diseminación linfática y en ocasiones, a la invasión de órganos distantes, con riesgo de metástasis de 15 a 38%.³

En los últimos años diversos autores han orientado su investigación a analizar las diferencias existentes entre los carcinomas epidermoides cutáneos de riesgo bajo y los de riesgo alto, con la finalidad de predecir qué carcinoma epidermoide cutáneo tienen mayor probabilidad de generar complicaciones locorregionales, a distancia o ambas, y así poder actuar de manera temprana en este subgrupo de riesgo.⁴

Definición de carcinoma epidermoide de alto riesgo

Se considera carcinoma epidermoide de alto riesgo (CECAR) a los carcinomas epidermoides cutáneos que tienen riesgo de recidiva, metástasis ganglionares, a distancia o ambas mayor de 5%, con base en las características del tumor y los factores del propio paciente.^{5,6} Aunque la bibliografía apoya una correlación entre ciertas características clínicas e histológicas del carcinoma epidermoide cutáneo con mayor riesgo de recidiva tumoral y metástasis desde hace mucho tiempo, apenas ahora se están haciendo esfuerzos para establecer las características por las que se define al carcinoma epidermoide de alto riesgo.⁷

En 2013 Martorell y colaboradores propusieron un método de definición del carcinoma epidermoide de alto riesgo basado en el establecimiento de criterios mayores y menores, para la mejor evaluación del pronóstico y tratamiento personalizado de este grupo de enfermos, que puede influir en el aumento de la supervivencia global (**Cuadro 1**).⁴

Los parámetros que definen al carcinoma epidermoide de alto riesgo se dividen en tres subgrupos, que incluyen datos clínicos, histológicos y moleculares (**Cuadro 1**).⁴

Parámetros clínicos

1. *Trastornos genéticos.* La existencia de enfermedades como: xeroderma pigmentoso, epidermodisplasia verruciforme, albinismo oculocutáneo, disqueratosis congénita y epidermolísis ampollosa distrófica recesiva.⁸
2. *Lesión preexistente.* La aparición del carcinoma epidermoide cutáneo sobre una lesión preexistente se ha relacionado con la disminución de e-cadherina, que favorece la diseminación de queratinocitos atípicos a través de la epidermis y su posterior invasión dérmica.⁹ El riesgo de metástasis de estas lesiones varía de 26 a 38%.¹⁰
3. *Inmunosupresión y trasplante.* Los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido tienen con mayor frecuencia carcinoma epidermoide cutáneo con comportamiento más agresivo y riesgo de metástasis hasta de 12.9%; el cardíaco es el de mayor riesgo de aparición de carcinoma epidermoide de alto riesgo probablemente en relación con mayor inmunosupresión; entre los procesos hematológicos la leucemia linfática crónica y el linfoma linfocítico de célula pequeña

Cuadro 1. 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 > 0.1 mm) Invasión ósea
Criterios menores	Clínicos	Histológicos
	Inmunodepresión por trasplante de órgano sólido (riñón e hígado). Aparición de lesión sobre lesión preexistente (cicatriz, área de radiodermatitis). Diámetro tumoral de 2 a 5 cm*. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	Espesor tumoral de 2 a 6 mm. Tumoración escasamente diferenciada. Variantes de carcinoma epidermoide cutáneo acantolítico, de células aisladas, basoescamoso. Infección por papilomavirus de la pieza histológica en paciente inmunodeprimido. Invasión linfo-vascular

* > 1.5 cm en el labio y la oreja. Un carcinoma epidermoide cutáneo se considerará carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo si la tumoración reúne: a) tres criterios mayores; b) dos criterios mayores y dos criterios menores; c) un criterio mayor y cuatro criterios menores.
 Tomado de la referencia 4.

son los más relacionados con carcinoma epidermoide de alto riesgo.¹¹

4. *Virus de la inmunodeficiencia humana.* Independientemente del grado de la enfermedad y su estado inmunitario, parece representar un factor de mal pronóstico en la evolución del carcinoma epidermoide cutáneo perianal.¹²
5. *Tamaño tumoral.* Los mayores de 2 cm tienen el doble de probabilidad de recurrir y tres veces más de metastatizar que los de menor tamaño.^{13,14}
6. *Localización de riesgo.* Topografías como el labio y el pabellón auricular se consideran de alto riesgo de carcinoma epidermoide, la recurrencia en tumores en el labio es de 2 a 22% y en el pabellón

auricular de 3 a 20%; y las metástasis en el labio representan de 5 a 19% y en el pabellón auricular de 9 a 12%.^{5,15}

7. *Recurrencia.* Entre 30 y 50% de los pacientes con carcinoma epidermoide metastásico tienen antecedente de recurrencia.⁵ Se reporta metástasis linfática a cinco años de 15% en carcinoma epidermoide cutáneo recurrente vs 2% del no recurrente.¹⁶

Parámetros histológicos

1. *Espesor tumoral.* Se define como la zona de mayor invasión por el tumor medida en milímetros y sería el equivalente a la escala Breslow en el melanoma. Branscht y su grupo concluyeron que los carcinomas

epidermoides cutáneos menores de 2 mm de espesor tenían riesgo de recidiva o metástasis casi nulo; mientras que los tumores con índice Breslow entre 2.1 y 6 mm tenían riesgo de 4% y en los tumores con más de 6 mm de espesor el riesgo aumentaba hasta 16%.¹⁷ El nivel de Clark es importante en localizaciones donde la dermis y el tejido celular son más finos, como el pabellón auricular. Clayman y colaboradores observaron que los carcinomas epidermoides cutáneos con nivel de Clark superior a IV tenían peor pronóstico.¹⁶

2. *Grado de diferenciación tumoral.* Según la clasificación de Broders los tumores escasamente diferenciados tienen riesgo de metástasis de 33 a 58%¹⁰ y subtipo acantolítico, desmoplásico adenoescamoso y de células claras.^{13,18-20}
3. *Invasión perineural.* Se produce en 5 a 10% de los carcinomas epidermoides cutáneos; puede ser clínica o anatomopatológica. Ross y su grupo demostraron que la invasión perineural de nervios con diámetro mayor de 0.1 mm se asociaba con metástasis.¹⁰ La tasa de recidiva local se estima en 16 a 47% y la de metástasis de 20 a 50%.^{10,21}
4. *Invasión linfovascular.* Produce diseminación por vía hematogena. Se observó que 40% de los pacientes con metástasis linfáticas tenían invasión linfovascular vs 8% de los pacientes sin enfermedad metastásica.²²

Hasta el momento no se conoce la frecuencia del carcinoma epidermoide de alto riesgo (CECAR) en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, por lo que consideramos importante identificar los casos que cumplen con factores de riesgo y estudiar sus características clínicas y epidemiológicas, a fin de realizar un seguimiento más estrecho, detección temprana de recidivas

y de metástasis con el objetivo de disminuir la morbilidad y mortalidad relacionadas con esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo y descriptivo en el que se revisaron los expedientes clínicos del archivo del servicio de Dermatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga del 1 enero de 2005 al 31 de diciembre de 2014. Se identificaron los casos cuyo diagnóstico clínico fue de carcinoma epidermoide con confirmación histológica. De cada expediente se recabaron factores de riesgo alto para CECAR. Se consideraron los casos que cumplieron criterios para diagnóstico de CECAR (**Cuadro 2**). Se aplicó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y de dispersión.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio comprendido del 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2014 se revisaron 5463 expedientes de los que se incluyeron 1169 pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide confirmado con reporte histopatológico; de éstos sólo 71 casos (6%) cumplieron criterios para diagnóstico de carcinoma epidermoide de alto riesgo y constituyeron nuestro grupo de estudio; 39 (55%) correspondieron al sexo masculino y 32 (45%) al sexo femenino, con relación hombre:mujer de 1.2:1.

La distribución por grupos de edad fue como sigue: 5 pacientes (7%) menores de 40 años; 17 pacientes (24%) de 40 a 65 años de edad y 49 pacientes (69%) mayores de 65 años de edad. La edad promedio fue de 71 años, con intervalo de 19 a 109 años (**Figura 1**).

Características epidemiológicas

Con respecto a la ocupación, 31 pacientes (44%) se dedicaban al hogar; 9 (13%) eran

Cuadro 2. Base de datos para la recolección de criterios mayores y menores de carcinoma epidermoide de alto riesgo en nuestro grupo de estudio

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS EXP. DERMA _____ ECU: _____
 NOMBRE: _____ EDAD: _____
 GENERO: (M) (F) OCUPACIÓN: _____ ENTIDAD FEDERATIVA: _____ BIOPSIA: _____

	CLÍNICOS	HISTOLÓGICOS	
M A Y O R E S	ANTECEDENTE: <ul style="list-style-type: none"> • Epidermólisis ampollosa distrófica recesiva • Epidermodisplasia verruciforme • Disqueratosis congénita • Xeroderma pigmentoso • Albinismo oculocutáneo 	Espesor tumoral mayor de 6 mm	DIAGNÓSTICO: _____ _____ _____ _____
	INMUNOSUPRESIÓN: <ul style="list-style-type: none"> • Trasplante de órgano sólido (corazón, pulmón). • Enfermedad hematológica 	Invasión perineural	
	LOCALIZACIÓN: <ul style="list-style-type: none"> • Labio • Anogenital • Pabellón auricular 	Invasión ósea	
	RECURRENCIA TUMORAL		
	DIÁMETRO TUMORAL > 5 CM		
	TOTAL		

	CLÍNICOS	HISTOLÓGICOS	
M E N O R E S	INMUNOSUPRESIÓN: <ul style="list-style-type: none"> • Trasplante de órgano sólido (riñón e hígado) 	Espesor tumoral de 2 a 6 mm	A. 3 mayores B. 2 mayores y 2 menores C. 1 mayor y 4 menores D. No cumple
	DESARROLLO DE LESIÓN SOBRE LESIÓN PREEXISTENTE (cicatriz, área de radiodermatitis)	Tumoración escasamente diferenciada	
	DIÁMETRO TUMORAL DE 2 A 5 CM <ul style="list-style-type: none"> • Labio (> 1.5 cm). • Anogenital (> 1.5 cm) 	VARIANTES: <ul style="list-style-type: none"> • Acantolítico • Células aisladas • Basoescamoso 	
	Infección por VIH	Infección por VPH (inmunodeprimido)	
		Invasión linfovascular	
	TOTAL		

campesinos y 5 (7%) comerciantes. De nuestro grupo de estudio 36 pacientes (50.7%) eran residentes del Estado de México; 26 (36.6%) de la Ciudad de México y sólo 9 (12.7%) eran foráneos.

Topografía

El primer lugar lo ocupó el segmento cefálico con 45 pacientes (63.4%), con predominio en el pabellón auricular (35.5%), los labios (22.2%,

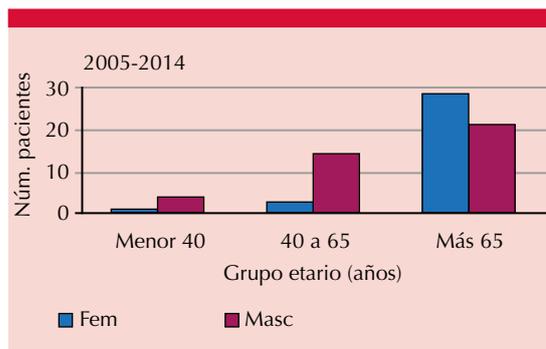


Figura 1. Distribución de pacientes con carcinoma epidermoide de alto riesgo por género y grupo etario en nuestro grupo de estudio (n = 71).

Figura 2) y las mejillas (22.2%). El segundo segmento más afectado fueron las extremidades en 16 pacientes con ligero predominio de las superiores con 9 pacientes (56.2%); el tercer lugar lo ocupó el tronco con 10 pacientes (14.1%), de estos últimos en 4 pacientes la manifestación fue en los genitales (**Cuadro 3**).

Por su tamaño, se encontraron lesiones desde 1.5 hasta 20.5 cm. El tamaño promedio fue de 6.14 cm. Los pacientes se dividieron en tres grupos con el objetivo de englobarlos en los



Figura 2. Topografía en la mucosa del labio inferior.

Cuadro 3. Topografía de los pacientes con carcinoma epidermoide de alto riesgo de nuestro grupo de estudio (n = 71).

Segmento	Núm (%)	Localización
Cefálico	45 (63.4)	Pabellon auricular, labios, mejillas
Extremidades	16 (22.5)	Superiores
Tronco	10 (14.1)	Genitales

factores de riesgo de CECAR y encontramos que 63% (45 lesiones) correspondió a tumores mayores de 5 cm, 33% (23 lesiones) a tumores de 2 a 5 cm y sólo 4% (3 lesiones) fueron lesiones menores de 2 cm (**Figura 2**).

En relación con los factores de alto riesgo mayores para CECAR, en nuestro grupo de estudio el más frecuente fue el diámetro tumoral mayor de 5 cm en 46 pacientes (65%), en segundo lugar la invasión perineural en 34 pacientes (48%) y en tercer lugar la localización en áreas de alto riesgo (pabellón auricular, labios o genitales) con 30 pacientes (42%). **Cuadro 4**

Respecto a la frecuencia de criterios menores para carcinoma epidermoide de alto riesgo el diámetro tumoral mayor de 2 cm se encontró en 65 pacientes (92%) y la invasión linfovascular en 84%, el resto de los criterios ocurrió en menor porcentaje (**Cuadro 5**).

Cuadro 4. Criterios mayores de carcinoma epidermoide de alto riesgo en nuestro grupo de estudio

Criterios mayores	Núm. (%)
Antecedente de enfermedad genética	7 (10)
Inmunopresión, enfermedad hematológica	5 (7)
Localización en áreas de riesgo	30 (42)
Recurrencia tumoral	13 (18)
Diámetro tumoral > 5 cm	46 (65)
Invasión perineural	34 (48)
Invasión ósea	2 (3)

Cuadro 5. Criterios menores de carcinoma epidermoide de alto riesgo en nuestro grupo de estudio

Criterios menores	Núm. (%)
Inmunosupresión	5 (7)
Aparición en lesión preexistente	18 (25)
Diámetro tumoral de 2 a 5 cm	65 (92)
Infección por VIH	6 (9)
Tumor escasamente diferenciado	26 (37)
Variante histológica de riesgo	3 (4)
Infección por VPH	6 (9)
Invasión linfovascular	60 (84)

DISCUSIÓN

De acuerdo con la búsqueda sistemática realizada en las principales bases de datos de artículos indexados no se encontró algún otro estudio similar en nuestro país acerca de la frecuencia de carcinoma epidermoide de alto riesgo (CECAR). Es importante considerar que el principal problema radica en que la mayor parte de los estudios identifican factores de riesgo de manera individual.

Los resultados de este estudio muestran que el CECAR es una afección presente en nuestra población con aumento en su incidencia en todo el mundo. Aunque los datos que hacen referencia a la frecuencia son variados, Veness y su grupo en 2006, en un grupo de 266 casos de carcinoma epidermoide de alto riesgo, encontraron que tiene alto riesgo de recidiva, metástasis ganglionares, a distancia o ambas y frecuencia mayor de 5%,⁵ similar a la reportada en nuestro grupo de estudio que fue de 6%.

Respecto a las características epidemiológicas en nuestro grupo de estudio serán descriptivas en virtud de no tener referencia para una comparación.

En un estudio realizado por Peniche y su grupo en 1993, que analizó un periodo de 17 años y

389 pacientes con carcinoma epidermoide cutáneo no hubo diferencia estadísticamente en la frecuencia por sexo.²³ En otro estudio de carcinoma epidermoide cutáneo realizado en población mexicana, estudio epidemiológico y clínico de 508 tumores, se encontró ligero predominio del sexo femenino (61.4%).²⁴ En este estudio de 10 años (2005-2014) que incluyó 71 pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de alto riesgo hubo ligero predominio del sexo masculino (55%). La edad promedio de 71 años fue similar a la reportada en la bibliografía.^{23,24}

Respecto a la topografía, en el estudio realizado por Barrón-Tapia y colaboradores,²⁴ de carcinoma epidermoide cutáneo en población mexicana, se encontró que el segmento corporal más afectado fue el cefálico con predominio de las mejillas en 68.9%,²⁴ en nuestro estudio el segmento corporal más afectado también fue el cefálico con 63.4%, muy similar a lo reportado en la bibliografía; sin embargo, el predominio fue en el pabellón auricular, área considerada de alto riesgo para CECAR.

En relación con el tamaño tumoral reportado en la bibliografía,^{23,24} 85% fueron tumores de 0.3 a 3 cm, con tamaño promedio de 2.4 cm; en nuestro estudio encontramos predominio hasta de 63% de tumores mayores de 5 cm, con media de 6.14 cm.

CONCLUSIONES

La definición precisa de carcinoma epidermoide de alto riesgo nos permite una estadificación más exhaustiva al momento del diagnóstico; como herramienta se utiliza la clasificación de criterios mayores y menores que proponen Martorell y colaboradores y que incluye la localización en la zona de alto riesgo, como los pabellones auriculares, y el tamaño de la lesión mayor de 2 cm, que en nuestro grupo de estudio se observó en 96%. Entre otros factores de alto riesgo

encontramos en un alto porcentaje la invasión perineural, la invasión linfovascular y tumores mal diferenciados; por lo que es transcendental darle mayor importancia a los informes de patología completos que incluyan estos factores de riesgo y nos permitan considerarlos de manera integral y no aislada.

Es importante identificar a los pacientes con carcinoma epidermoide de alto riesgo para dar un seguimiento más estrecho, lograr la detección temprana de recidivas y metástasis, así como prescribir el tratamiento más idóneo para disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas con este padecimiento.

REFERENCIAS

1. 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.
2. Palme CE, MacKay SG, Kalnins I, Morgan GJ, Veness MJ. The need for a better prognostic staging system in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:103-6.
3. García-Zuazaga J, Olbricht SM. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Adv Dermatol* 2008;24:33-57.
4. Martorell-Calatayud A, Sanmartín-Jiménez O, Cruz-Mojarría J, Guillén Barona C. Carcinoma epidermoide cutáneo: definiendo la variante de alto riesgo. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104(5):367-379.
5. Veness MJ, Palme CE, and Morgan G. 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.
6. Nuño-González A., Vicente-Martín F, Pinedo-Moraleda F y López-Estebananz JL. Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103(7):567-578.
7. Jambusaria-Pahlajani A, Hess SD, Katz KA, et al. Uncertainty in the perioperative management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma among Mohs surgeons. *Arch Dermatol* 2010;146:1225-31.
8. Veness M. J. Defining patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 2006;47(1):28-33.
9. Lyakhovitsky A, Barzuilai 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;26:372-8.
10. Ross AS, Whalen FM, Elenitsas R, Xu X, et al. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Cherpelis B, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg* 2002;28:268.
14. Mullen JT, Feng L, Xing Y, Mansfield PF, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Ann Surg Oncol* 2006;13:902-9.
15. 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.
16. Clayman GL, Lee JL, Holsinger C, Zhou X, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol* 2005;22:759.
17. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9:713-20.
18. Marone U, Lonardo MT, Caracò C, Chiofalo MG, et al. Histophenotypical variants of squamous cell carcinoma of the skin. *Suppl Tumori* 2005;4(3):S195-6.
19. Kane CL, Keehn CA, Smithberger E, Glass LF. Histopathology of cutaneous squamous cell carcinoma and its variants. *Semin Cutan Med Surg* 2004;23(1):54-61.
20. Jensen V, Prasad AR, Smith A, Raju M, et al. Prognostic criteria for squamous cell cancer of the skin. *J Surg Res* 2010;159:509-16.
21. Carter JB, Johnson MM, Chua TL, Karia PS, et al. Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an 11 year cohort study. *JAMA Dermatol* 2013;149:35-41.
22. Smoller BR. Squamous cell carcinoma: from precursor lesions to high-risk variants. *Mod Pathol* 2006;19:S88-92.
23. Peniche A, Peniche J. Carcinoma epidermoide. Estudio epidemiológico de 389 casos estudiados en el Hospital General de México, S. S. de 1975-1992. Tesis de posgrado, UNAM, 1993.
24. Barrón-Tapia T, Peniche-Rosado J, Peniche-Castellanos A, Arellano Mendoza I y cols. Carcinoma epidermoide de piel en la población mexicana. Estudio epidemiológico y clínico de 508 tumores. *Rev Med Hosp Gen México* 2004;67(2):71-77.