

Guías de práctica clínica para el tratamiento del carcinoma escamocelular

Clinical guidelines for cutaneous squamous cell carcinoma treatment.

Alvaro Acosta de Hart,¹ Xavier Rueda,² Carolina Alba,³ Leonardo Pulido.⁴

1. Coordinador Dermatología, Instituto Nacional Cancerología. Profesor Asociado, Universidad Nacional.
2. Dermatólogo – oncólogo. Instituto Nacional Cancerología.
3. Residente de dermatología. Universidad Nacional.
4. Fellow dermatología oncológica. Universidad Javeriana. Instituto Nacional de Cancerología.

Resumen

El carcinoma escamocelular (CEC) ocupa el segundo puesto en frecuencia entre los cánceres de la de piel. Un grupo de CEC tiene un comportamiento biológico muy agresivo, y cursa con recurrencia local, metástasis y muerte. El evento etiológico principal es la radiación ultravioleta que induce el daño del DNA de los queratinocitos, especialmente en las personas blancas. Hay muchas variantes clínicas, cada una de ellas con un comportamiento biológico diferente. De igual modo, existen infinidad de variantes histológicas, pero la clasificación más adecuada es la que se basa en el patrón de crecimiento, porque éste refleja el comportamiento biológico y está en estrecha relación con el pronóstico. Tanto las características clínicas como las de histopatología son la base para que el dermatólogo decida el tratamiento óptimo en cada caso.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma escamocelular, factores de riesgo, tratamiento.

Summary

Squamous cell carcinoma is the second most common skin cancer. A subset of squamous cell carcinoma may be extremely aggressive with local recurrences, metastasis, and death. The primary carcinogenic event that triggers the development of squamous cell carcinoma is UV induced epidermal DNA damage, particularly in fair skinned individuals. There are innumerable clinical variants, each one with a different biological behavior. There are innumerable histologic variants. But, the most adequate histologic classification of squamous cell carcinoma is based upon growth pattern because it reflects biological behavior and is closed related to prognosis. Both, clinical and histologic features provide the dermatologist with information useful in planning optimal therapeutic procedures.

KEY WORDS: Squamous cell carcinoma, risk factors, treatment.

Correspondencia:

Álvaro Acosta de Hart.
aeacostam@unal.edu.co

Recibido: Diciembre 26 de 2007.

Aceptado: Marzo 25 de 2008.

No se reportan conflictos de intereses.

1. Metodología

El grupo de dermatología del Instituto Nacional de Cancerología actualiza con cierta periodicidad las guías de práctica clínica de las diferentes neoplasias cutáneas. Esta revisión corresponde a la última actualización sobre el carcinoma escamocelular (CEC) que se realizó en el año 2007.

Este documento tiene importancia para todos los profesionales de la salud, especialmente para los estudiantes de medicina, los residentes de dermatología, los médicos generales, los dermatólogos y especialidades afines, pues será una herramienta de consulta para el diagnóstico y la toma de decisiones en el manejo del cáncer de la piel que ocupa el segundo puesto en frecuencia.

Se determinó la mejor evidencia obtenida de la investigación científica sobre el tratamiento del CEC y se hizo énfasis en la búsqueda y selección de guías y protocolos de práctica clínica de los grandes centros de Estados Unidos y de Europa; también se integraron otros artículos clave sobre el tema. Esta evidencia externa se combinó con la amplia experiencia en el manejo del CEC de que se dispone en el Instituto Nacional de Cancerología, que tiene en cuenta las necesidades del paciente oncológico colombiano y los recursos con que cuentan las instituciones.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8}

2. Generalidades

El carcinoma escamocelular cutáneo (CEC) es un tumor maligno que surge de las células queratinizantes de la epidermis o de sus anexos. Un porcentaje importante de los CEC invasivos tienen un comportamiento biológico agresivo, con potencial destructivo local y metastásico a otros órganos.^{2, 9}

3. Epidemiología

El CEC es el segundo cáncer en frecuencia. En el Instituto Nacional de Cancerología, en el año de 1998 se observaron 163 casos nuevos de CEC, es decir, 25,7% de todos los cánceres de piel. De acuerdo con estudios realizados en Estados Unidos y Canadá, la incidencia de CEC ajustada a la edad ha aumentado en 50% a 100% en los últimos 10 a 30 años, con incidencias de 100 a 150 casos por 100.000 personas por año. La incidencia es mayor hacia el Ecuador y se duplica con cada 8 a 10 grados a medida que disminuye la latitud geográfica. En Australia se reporta una incidencia de CEC que varía entre 321 a 1332 por 100.000 habitantes, dependiendo de la localización geográfica, con una mortalidad para cáncer de piel no melanoma (principalmente CEC) en el lapso de tiempo entre 1995 a 1998 de 0.5 a 2 muertes por 100.000 habitantes en mujeres y hombres, respectivamente.^{9, 10, 11}

4. Etiopatogenia

El desarrollo de CEC ha sido asociado a varios factores ambientales, así como a factores intrínsecos o constitucionales. La exposición crónica a la radiación ultravioleta (UV), principalmente la UVB, es el principal factor de riesgo para desarrollar CEC, y en menor grado la UVA. Personas con una exposición de tipo ocupacional o con historia de exposición solar o quemaduras en la infancia presentan mayor riesgo. La radiación ultravioleta produce mutaciones irreparables en el DNA con formación de dímeros de pirimidina en el gen supresor tumoral p53 que impiden la apoptosis e inducen expansión clonal ce-

lular y proliferación de células tumorales.

La radiación ionizante es otro factor de riesgo asociado a CEC, siendo este proporcional a la dosis total acumulativa de la misma. Los rayos X son los más asociados con CEC, pero también se ha asociado a exposición a rayos gamma y rayos grenz. El CEC también se ha vinculado con la exposición ocupacional a derivados arsenicales e hidrocarburos aromáticos policíclicos, aunque los avances industriales y en medicina ocupacional han reducido la incidencia de estos carcinomas.

La exposición crónica al calor puede llevar a CEC. El papel de la radiación térmica ha sido reconocido en las culturas en las que prácticas comunes incluyen colocarse elementos calientes bajo la ropa para mantener calor durante el invierno, o fumar opio mientras permanecían acostados en camas calientes. Entre los factores intrínsecos, los más importantes son los pacientes con piel y ojos claros, fototipos I y II. Los pacientes con ciertas genodermatosis, como albinismo o xeroderma pigmentoso, tienen mayor susceptibilidad de daño de los queratinocitos por la radiación ultravioleta.

Los pacientes receptores de trasplantes presentan un riesgo 65 veces mayor para desarrollo de cáncer de piel, principalmente CEC, respecto a la población general debido al uso de medicamentos que los llevan a un estado de inmunosupresión y aparición de tumores en promedio dos a cuatro años después del trasplante y el riesgo aumenta con los años posteriores.

El CEC es más propenso a presentarse en la piel crónicamente enferma, o cicatricial, como es el caso de úlceras crónicas (úlceras de Marjolin), quemaduras, tractos sinuosos o fistulosos, áreas de osteomielitis crónica y pasa inadvertido por muchos años, lo que implica un mayor riesgo de metástasis. Algunas enfermedades inflamatorias crónicas pueden predisponer al desarrollo de carcinomas escamocelulares, como el liquen escleroso y atrófico, liquen plano erosivo, liquen plano hipertrófico, lupus eritematoso cutáneo discoide y la epidermolisis ampollosa. Finalmente, está bien establecida la relación del CEC con el virus de papiloma humano (VPH); los tipos 6 y 11 se asocian a carcinomas genitales, y el 16 a carcinomas periungueales. Los pacientes con epidermodisplasia verruciforme tienen una predisposición genética a infectarse por VPH y un 30-40% de los pacientes desarrolla cáncer de piel no melanoma, principalmente CEC, en áreas fotoexpuestas, lo que indica un vínculo entre el virus y la radiación UV en su desarrollo.^{4, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18}

5. Presentación clínica del carcinoma escamocelular

La mayoría de los carcinomas escamocelulares (CEC) se originan de piel fotoexpuesta y actínico estropeada; sin

Tipo clínico	Definición
Queratoacantoma	Nódulo con tapón de queratina en el centro, que en forma característica crece de manera muy rápida y posteriormente involuciona.
Enfermedad de Bowen	Placa eritemato-escamosa que simula: tiñas, eczemas numulares, psoriasis e incluso CBC superficiales y linfomas cutáneos. Cuando tiene pigmento, se puede confundir con queratosis seborreicas pigmentadas y con melanomas de extensión superficial. Se le denomina eritroplasia de Queyrat, cuando se localiza en el epitelio de transición del pene.
CEC de la piel expuesta	Tumor o placa ulcerada, exofítica, en ocasiones con apariencia verrugosa o hiperqueratótica. Estas "úlceras" no cicatrizan y se sobreinfectan.
CEC de la piel cubierta	Son los llamados CEC "de novo". Tiene características clínicas similares al caso anterior, pero con un comportamiento biológico más agresivo.
CEC sobre cicatriz	Tumor o úlcera que surge de cicatrices, quemaduras, úlceras crónicas, áreas de radioterapia y sobre dermatosis cicatriciales e inflamatorias.
CEC verrugoso	Tumor de aspecto verrugoso que se localiza en distintos sitios. Tiene un comportamiento local agresivo, pero excepcionalmente da metástasis. El CEC periungueal y subungueal inicialmente tiene la apariencia de una verruga vulgar, resistente a los tratamientos convencionales.

TABLA 1: Tipos clínicos de carcinoma escamocelular cutáneo.

embargo existen CEC originados de áreas cicatriciales crónicas, áreas de radiación previa o pueden aparecer de novo en cualquier parte del cuerpo. Los principales tipos de CEC según su presentación clínica son (TABLA 1):

5.1 Lesiones precursoras

Las principales lesiones precursoras de CEC invasor son las queratosis actínicas, las cuales se pueden presentar como placas descamativas o queratósicas eucrómicas rosadas o pigmentadas en áreas fotoexpuestas. Entre las personas con múltiples queratosis actínicas el riesgo acumulativo a lo largo de la vida de presentar por lo menos un CEC invasivo es del 6-10%, con porcentajes de progresión anual por lesión del 0.025 al 20%. En la actualidad se sabe que las queratosis actínicas son carcinomas escamocelulares; de hecho, son una proliferación de queratinocitos clonal que no sufre involución mientras persista el estímulo actínico. Este concepto debe ser transmitido con precaución a los pacientes y hacer énfasis en su comportamiento biológico, para no crear falsas alarmas y angustias injustificadas a los mismos.

Otra lesión precursora de CEC invasivo es la papulosis bowenoide, que se presenta como pápulas marrón asociadas a VPH 16 y 18, con hallazgos histológicos de un CEC *in situ*. También lo es la epidermodisplasia verruciforme, caracterizada por la presencia de múltiples pápulas planas como expresión clínica de una susceptibilidad a infectarse con los VPH 5 y 8.

5.2 Queratoacantoma

Es una forma bien diferenciada de CEC que se caracteriza por su resolución espontánea. La mayoría de los tumores aparecen en la piel expuesta al sol. Clínicamente se caracteriza por una pápula que crece durante un periodo de cuatro a ocho semanas hasta formar un nódulo crateriforme de varios centímetros de diámetro con un tapón queratósico central, permaneciendo estable por otro periodo y finalmente involucionando en seis a doce semanas.

5.3 Carcinoma escamocelular *in situ*

La enfermedad de Bowen es un CEC *in situ* que se presenta como una placa redondeada, eritematosa, bien definida, descamativa, generalmente asintomática, de crecimiento lento, que puede simular tiña, psoriasis, eccema numular o carcinoma basocelular superficial. Cuando el CEC *in situ* se localiza en el pene se le llama eritroplasia de queyrat. Esta distinción no solo es semántica; la eritroplasia de queyrat evoluciona a CEC invasor con más frecuencia.

5.4 Carcinoma escamocelular originado de piel actínico estropeada

Este tipo de CEC se localiza exclusivamente en áreas fotoexpuestas y generalmente es precedido de una queratosis actínica. Se presenta como una pápula o nódulo eritematoso hiperqueratósico con crecimiento progresivo, ulceración y sangrado.

5.5 Carcinoma escamocelular “de novo”

Este tipo de CEC también predomina en caucásicos, se origina en piel no expuesta al sol, y sin un factor evidente desencadenante. Su semiología es similar al CEC de piel actínica estropeada, pero a diferencia de éste su comportamiento biológico es más agresivo con mayor potencial de enfermedad metastásica.

5.6 Carcinoma escamocelular originado en lesiones crónicas

Los CEC se desarrollan con cierta frecuencia de piel crónicamente agredida o enferma como las úlceras crónicas, los tractos fistulosos, las cicatrices secundarias a quemaduras, la osteomielitis, la piel previamente irradiada y piel afectada por dermatosis inflamatorias crónicas como el lupus eritematoso discoide, el liquen escleroso y atrófico, el liquen plano, la epidermolisis ampollosa distrófica y el lupus vulgar. Este tipo de CEC es más agresivo, con mayor porcentaje de invasión, recurrencia y potencial metastático.

5.7 Carcinoma verrugoso

Este tipo de CEC es una variante poco frecuente del CEC invasivo, que se presenta como un tumor indolente verrugoso en forma de coliflor que se caracteriza por su agresividad local y bajo potencial de metástasis. Existen cuatro variedades clínicas basadas en el sitio de ocurrencia: papilomatosis florida oral (mucosa bucal); tumor de Buschke y Loewenstein (anogenital); epiteloma cuniculatum (región plantar); y el CEC periungueal.

5.8 Carcinoma escamocelular de las mucosas

Este tipo de CEC tiene un comportamiento biológico y un abordaje terapéutico diferente. Se puede presentar en la mucosa oral, en el vermillón (el más frecuente), en la vulva, en el pene (eritroplasia de Queyrat). En los genitales se puede presentar en la forma clínica de papulosos bowenoide y estar asociado al virus del papiloma humano. Cuando se localiza en el escroto se asocia a contacto con sustancias cancerígenas.^{1, 10, 19, 20}

6. Diagnóstico

Una historia clínica y examen físico completos son indispensables para realizar un buen diagnóstico. Se debe enfatizar en el interrogatorio sobre algunos factores de riesgo, como exposición ocupacional al sol u otros cancerígenos, posibles causas de inmunosupresión e historia previa de cáncer de piel. Para hacer el diagnóstico definitivo de CEC se debe llevar a cabo una biopsia de piel confirmatoria. Para que el patólogo pueda darnos una información completa, la biopsia debe ser amplia,

profunda y del sitio más grueso de la lesión, evitando manipular o maltratar la muestra con pinzas. Si una lesión es pobremente definida se debe tomar más de una muestra. Al enviar la muestra a patología, siempre debe acompañarse con los datos de identificación del paciente, resumen de la historia clínica, descripción y localización de la lesión, idealmente acompañado de un esquema, dibujo o fotografía.²¹

6.1 Informe histopatológico del CEC

Debe incluir toda la información pertinente relacionada con los factores de riesgo del CEC. Los más importantes son: el grado de diferenciación (bien, moderada o mal diferenciado); el grosor del CEC en milímetros (el equivalente del Breslow); el nivel de profundidad que infiltra el CEC (el equivalente al Clark); el patrón de crecimiento (tumor cohesivo, circunscrito que crece en forma expansiva o por el contrario tumor difuso que crece en forma infiltrativa); la presencia o ausencia de invasión perineural. Un buen dermatólogo no debe tomar una decisión terapéutica si no dispone de estos datos mínimos por parte del patólogo.

En el caso de los especímenes quirúrgicos, es decir, cuando se ha resecado el CEC, el informe de histopatología debe incluir además de lo mencionado arriba, una descripción macroscópica detallada que incluya las medidas del tumor y de la pieza quirúrgica. El espécimen quirúrgico, debe llegar a patología con sus respectivas suturas o pequeños cortes de orientación, acompañados de un dibujo, esquema y mejor aun fotografía. Si el área anatómica es compleja (por ejemplo, la oreja), el cirujano debe explicarle al patólogo en forma directa y presencial la orientación de la pieza quirúrgica. Una vez que el patólogo ha comprendido la orientación precisa de la misma, debe cortar el espécimen y utilizar al menos dos colores para su adecuada orientación. Además, en su informe, debe explicar detenidamente la forma en que cortó la pieza quirúrgica y hacer un esquema explicativo y mejor aun una fotografía. En este orden de ideas, el patólogo puede informar cuál o cuáles bordes están comprometidos por tumor. Idealmente, debe señalarlos en el dibujo o gráfico mencionado arriba.^{1, 10, 20, 21}

7. Factores de riesgo de mal pronóstico

El CEC, a diferencia del carcinoma basocelular (CBC), puede llegar a dar metástasis a distancia; se estima que en promedio el porcentaje de metástasis a cinco años está alrededor del 5%. Por otro lado el CEC puede presentar recurrencia, entendiendo la misma como la reaparición del tumor en el sitio primario después del tratamiento aparentemente adecuado del mismo. Se ha calculado que

Factores clínicos		% de recurrencia
Etiología	CEC de novo	
	CEC originados en úlceras o cicatrices	
Tamaño	CEC > 2cm	15.2%
Localización	CEC labio	10.5%
	CEC pabellón auricular	18.7%
CEC Recurrente		
CEC con síntomas de invasión perineural		47%
Rápida velocidad de crecimiento		
Paciente inmunosuprimido		
Bordes clínicos mal definidos		
Factores histológicos		% de recurrencia
CEC mal diferenciados		28.6
Subtipos	CEC adenoescamosos CEC desmoplásicos CEC adenoide o acantolítico	
Grosor "Breslow" ≥ 4 mm, "Clark" $\geq IV$		17.2%
Patrón de crecimiento infiltrante		
Frente de avance difuso, no circunscrito		
Invasión perineural		47%

TABLA 2: Factores de riesgo de recurrencia de CEC

en promedio el CEC presenta un porcentaje de recurrencia o recidiva local del 8% a cinco años. Estos porcentajes constituyen una cifra global, que incluye a todos los CEC tanto los de bajo como los de alto riesgo. Pero si focalizamos nuestra atención en los CEC de alto riesgo el porcentaje de recurrencia puede llegar a ser muy alto: por ejemplo, si un CEC tiene invasión perineural, tiene el 47% de riesgo de hacer recurrencia y/o metástasis. Dado el potencial de metástasis y recidiva del CEC, diferentes estudios han logrado establecer algunos factores de riesgo del CEC para recidiva local y metástasis.

7.1 Factores de riesgo de recidiva local (TABLA 2)

7.1.1 FACTORES CLÍNICOS: Durante la elaboración de la historia clínica de un paciente con posible CEC es importante indagar y consignar algunos de los factores que se asocian con mayor riesgo de recurrencia como son:

- **Etiología:** Los CEC que surgen sobre áreas de procesos inflamatorios crónicos y cicatrices tienen mayor riesgo de recidiva local, como es el caso de las úlceras de Marjolin. El periodo de latencia observado entre la presencia de una cicatriz y el desarrollo de un CEC está en el orden de 10 a 20 años. Los CEC "de novo", es decir, que se originan en piel sana, también

tienen peor pronóstico. La radioterapia previa para condiciones benignas es un factor de riesgo para recurrencia de cáncer de piel no melanoma. Por otra parte, los CEC verrugosos asociados al virus de papiloma humano, si bien no hacen metástasis a distancia pueden llegar a ser muy agresivos localmente.

- **Tamaño:** Los CEC mayores o iguales a 2 cm tienen un porcentaje de recurrencia del 15,2%.
- **Localización:** Los CEC del labio inferior y del pabellón auricular tienen un porcentaje de recurrencia del 10,5% y 18,7%, respectivamente.
- **CEC recurrentes:** Todo CEC recurrente tiene mayor riesgo de recidiva local. El riesgo de recurrencia depende a su vez de la modalidad terapéutica utilizada previamente, por ejemplo, el riesgo de recurrencia local es considerablemente menor con la cirugía micrográfica de Mohs en comparación con cualquier otro tipo de tratamiento. Los CEC pos-radioterapia son los de peor pronóstico, pues tienen porcentajes elevados (23,3%) de nueva recidiva.
- **Síntomas neurológicos:** La presencia de síntomas como dolor neuropático, parestesias o anestesia en el sitio del tumor es referida en solo el 40% de los pacientes con invasión perineural. Otros hallazgos clínicos secundarios a neuroinvasión como la pre-

sencia de nervios palpables o paresias musculares por compromiso neural reducen el porcentaje de un tratamiento exitoso y por consiguiente aumentan la probabilidad de recurrencia. El riesgo de recidiva local en CEC con compromiso perineural es considerablemente alto y se encuentra alrededor del 47%. Si se sospecha compromiso de grandes troncos nerviosos en la cabeza y el cuello, una resonancia nuclear magnética con técnica de supresión de grasa puede ser considerada para evaluar la extensión y descartar o confirmar compromiso intracraneal.

- Velocidad de crecimiento: los tumores de rápido crecimiento tienen mayor agresividad local.
- Inmunosupresión: Los pacientes receptores de trasplantes, en especial trasplante renal, tienden a presentar mayor número de CEC, que son por regla general pobremente diferenciados y con mayores porcentajes de recurrencias y de metástasis. El número de lesiones y la agresividad de las mismas está relacionado directamente con la duración de la inmunosupresión, con el medicamento inmunosupresor y con la historia de exposición solar previa.
- Definición clínica de los bordes: los bordes mal definidos hacen que el cirujano no juzgue en forma adecuada la extensión subclínica del CEC y por lo tanto aumenta el riesgo de realizar una resección inadecuada que llevará a recurrencia del tumor.

7.1.2 FACTORES HISTOPATOLÓGICOS: Varios parámetros histológicos se han incluido como factores de riesgo para CEC y por tanto su presencia o ausencia idealmente debería ser informada en el informe histopatológico tanto de la biopsia como de la pieza quirúrgica posterior a la resección del tumor. Estos factores son:

- Diferenciación: el CEC se clasifica según su grado de diferenciación en: CEC bien diferenciado, moderado o mal diferenciado (aunque menos utilizada, es más precisa la graduación de Broders de I a IV); estos últimos presentan mayor extensión subclínica y porcentajes de recurrencia del 28.6% en comparación con el porcentaje de recurrencia del 13.6% para los CEC bien diferenciados.
- Subtipos de CEC: Los CEC adenoides o acantolíticos, los CEC adenoescamosos o productores de mucina tienen mayor porcentaje de recurrencia local. El CEC desmoplásico presenta un riesgo mayor de recurrencia y de metástasis.
- Grosor y profundidad: Los CEC mayores o iguales a 4 mm de grosor (Breslow) o mayores o iguales a IV de Clark tienen un porcentaje de recurrencia del 17,2%.
- Patrón de crecimiento y frente de avance: los CEC que no exhiben cohesión de sus células, sino que se mues-

tran difusos y con un frente de avance infiltrativo, no circunscrito, tienen mayor extensión subclínica y por tanto mayor riesgo de recurrencia. La máxima expresión de un CEC difuso es el CEC “single cells”. La gran mayoría de los informes de histopatología, adolecen de esta descripción tan importante y útil desde el punto de vista pronóstico y desde el punto de vista práctico en el momento de elegir la mejor conducta terapéutica para el paciente.

- Invasión perineural: La invasión perineural ocurre en promedio en el 5% de los pacientes con CEC (rango del 3.7% al 14%) y usualmente es un hallazgo incidental. Los nervios comprometidos con mayor frecuencia son el trigémino (V par) y el facial (VII par), con tumores primarios localizados principalmente en los puntos anatómicos donde estos pares craneanos emergen del cráneo a la piel del rostro. La invasión perineural se puede presentar en dos escenarios: la invasión perineural incidental, asintomática de pequeños haces nerviosos dérmicos y la invasión perineural sintomática de grandes troncos nerviosos cuyo hallazgo implica un peor pronóstico y una aproximación terapéutica más agresiva. Cuando el CEC entra en el espacio perineural, se puede extender a gran distancia del tumor original; por este motivo tienen porcentajes de recurrencia y de metástasis muy elevados, del orden del 47%.

7.2 Factores de riesgo de enfermedad metastásica (TABLA 3)

Diferentes estudios desde 1965 han tratado de establecer el riesgo de enfermedad metastásica en el CEC con reportes que van desde el 0.1% hasta el 9.9% con seguimientos promedio alrededor de cinco años. La aparición de estas metástasis generalmente ocurre uno a dos años después del tratamiento inicial; sin embargo, existen reportes de metástasis con presentación más allá de los dos años e incluso hay casos de metástasis tardías hasta ocho años después. La mayoría de CEC ocurren en la cabeza y el cuello, y los sitios más frecuentes de metástasis regionales son los ganglios submandibulares y submentonianos ipsilaterales y la glándula parótida. Hasta la fecha se han descrito factores de riesgo para enfermedad metastásica en el CEC, los cuales pueden ser clínicos o histológicos.

7.2.1 FACTORES CLÍNICOS: Etiología: Hasta hace unos pocos años se afirmaba que los CEC que se originaban en queratosis actínicas eran neoplasias de bajo riesgo que raramente (0,5%) daban metástasis y muerte. En la actualidad, basándose en estudios de mortalidad e incidencia del CEC, se ha definido que el riesgo real de dar metástasis es del 2% al 6%. Este nuevo conocimiento tiene trascendental importancia, puesto que implica cambios

Factores clínicos		% de metástasis
Etiología	CEC actínicos inducidos	2% - 6%
	CEC originados en úlceras	18% - 31%
	CEC originados en cicatrices	25% - 38%
	CEC en área de radiación previa	20% - 30%
Tamaño	CEC > 2 cm	30%
Localización	CEC labio	13%
	CEC pabellón auricular	11%
Recurrencia	CEC piel	25 - 45%%
	CEC labio	31%
	CEC pabellón auricular	45%
Rápida velocidad de crecimiento		
Paciente inmunosuprimido		
Factores histológicos		% de metástasis
CEC mal diferenciados		32%
CEC desmoplásicos	CEC adenoescamosos	
CEC adenoescamosos o productores de mucina	CEC desmoplásicos	
Grosor o "Breslow" ≥ 4 mm y "Clark" $\geq IV$	CEC adenoide o acantolítico	45%
Invasión perineural		47%

TABLA 3: Factores de riesgo de metástasis de CEC.

en la conducta frente a los CEC originados en las queratosis actínicas, que son los más frecuentes. Los CEC que se originan en úlceras crónicas y fístulas tienen un riesgo entre el 18% y el 31%; los que se originan en cicatrices, entre 25% y 37,9%; los que se originan en áreas de irradiación previa tienen un riesgo entre el 20% y el 30% de producir metástasis.

Los CEC *de novo*, es decir, los que surgen sin la evidencia clara de una lesión o evento precursor se consideran una variante distinta de CEC por su comportamiento agresivo y tienen un porcentaje de metástasis regionales o a distancia del 8% - 14%.

- **Tamaño:** El aumento del tamaño de un CEC se asocia con una reducción del control local y con un incremento en el riesgo de metástasis. Los CEC menores de dos centímetros dan metástasis en el 9,1%, en comparación con los mayores de dos centímetros que presentan metástasis hasta en un 30,3%. El tamaño de la lesión parece ser un factor que predice en forma independiente la mortalidad en CEC mayores de cuatro centímetros.
- **Localización:** Existe evidencia de que sitios particulares como los labios y el pabellón auricular están asociados con una mayor incidencia de metástasis que está alrededor del 13,7% para CEC en los labios, llegando a ser del 20% para CEC T3 y T4 del labio y del 11% para CEC del pabellón auricular. Los CEC

que tienen invasión directa a la glándula parótida presentan metástasis en un 32% a 50%.

- **CEC recurrente:** Los CEC recurrentes tienen una importante tendencia a dar metástasis que va del 25% al 45% según el sitio de recurrencia. Si el CEC se localiza en el pabellón auricular alcanza un riesgo de metástasis del 45%, y si se encuentra en el labio el riesgo es del 31,5%. Por otra parte, se ha encontrado que 86% de los pacientes con enfermedad metastásica distante presentaban un CEC recurrente.
- **Invasión perineural:** los CEC con invasión perineural, especialmente de gran tronco nervioso, por ejemplo, nervio supraorbitario, infraorbitario, facial, tienen un riesgo de dar metástasis en un 47% de los casos.
- **Velocidad de crecimiento:** Los CEC de rápido crecimiento tienen mayor riesgo de dar metástasis. Estos CEC se pueden confundir con queratoacantomas, pero es fundamental diferenciarlos pues su pronóstico es malo. Tumores de rápido crecimiento en la oreja o en los párpados pueden dar metástasis hasta en una tercera parte de los casos.
- **Inmunosupresión:** Los CEC que se originan en un paciente inmunocomprometido como los receptores de trasplante o los pacientes con malignidades hematológicas crónicas, son más agresivos y tienen una tendencia importante de dar metástasis.

7.2.2 FACTORES HISTOPATOLÓGICOS:

- **Diferenciación histopatológica:** Los CEC pobremente o mal diferenciados tienen un riesgo de metástasis mucho más alto que los CEC moderadamente y bien diferenciados, 32,8% y 9,2% respectivamente.
- **Subtipos de CEC:** Los CEC adenoides o acantolíticos y los carcinomas similares a los linfoepiteliomas nasofaríngeos (lymphoepithelioma like) se consideran de riesgo intermedio para desarrollar enfermedad metastásica; mientras que los CEC adenoescamosos o productores de mucina, los CEC desmoplásicos y los CEC originados de tumores pilares proliferantes son de alto potencial maligno y por tanto tienen mayor riesgo de metástasis. Se ha descrito que los CEC desmoplásicos presentan un riesgo seis veces mayor de metástasis respecto a otros CEC.
- **Grosor (Breslow) y profundidad (Clark):** Los CEC con un grosor mayor o igual a 4 mm o nivel de Clark mayor o igual a IV tienen un porcentaje del 45,7% de dar metástasis, mientras que CEC con Breslow menor de 4 mm o nivel de Clark I - III presentan un porcentaje del 6,7% de metástasis.
- **Invasión perineural y peri vascular:** Esta característica histológica se ha asociado a un riesgo alrededor del 47,3% de dar metástasis, con incidencias que van desde 35% al 80% en algunos estudios. En un estudio de CEC en cabeza y cuello se encontró un riesgo significativamente mayor de metástasis regionales (35% vs. 15%) y a distancia (15% vs. 3,3%) para CEC con invasión perineural en comparación con aquellos sin neuroinvasión. Se ha reportado que un 60% de todas los CEC metastáticos de labio presentan invasión perineural. Hasta el momento no hay evidencia que soporte que la presencia de invasión linfática o vascular en CEC represente un factor de peor pronóstico. Al igual que comentamos para la recurrencia, la invasión perineural se puede presentar en dos escenarios: la invasión perineural incidental, asintomática, de pequeños haces nerviosos dérmicos y la invasión perineural sintomática de grandes troncos nerviosos, cuyo hallazgo implica un peor pronóstico y una aproximación terapéutica más enérgica. Cuando el CEC entra en el espacio perineural, se puede extender a gran distancia del tumor original; por este motivo tienen porcentajes de recurrencias y de metástasis muy elevados, del orden del 47%.^{1, 4, 5, 8,}

10, 17, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35

8. Clasificación pronóstica del CEC cutáneo

8.1 Clasificación T.N.M

La clasificación TNM del American Joint Committee on

Cancer (AJCC) del 2002 ha sido criticada por la presencia de algunas inconsistencias como, por ejemplo, T1, T2 y T3 están dados por el diámetro tumoral, mientras que el T4 inexplicablemente no depende del diámetro sino de la profundidad e invasión a otras estructuras fuera de la piel. Por otra parte, T1, T2 y T3 no tienen en cuenta el grosor del tumor y otras características de histopatología que se sabe que son factores pronósticos tanto para recurrencia, como para metástasis. Esta clasificación tampoco tiene en cuenta otros factores pronósticos como la localización del primario; el número y tamaño de los ganglios metastásicos; la presencia de metástasis en tránsito o el estado de inmunocompetencia del paciente.

Dados las numerosas limitaciones y deficiencias de la clasificación TNM del AJCC del 2002, diferentes autores han propuesto una nueva clasificación que incluye todos los factores pronósticos omitidos en la clasificación previa y que se discriminan a continuación: (TABLA 4 Y 5).

- Una discriminación más precisa del tamaño del tumor con puntos de corte de 1, 2 y 3 cm.
- Diferenciación según el grosor de la lesión (con puntos de corte de 2 y 5 mm) o en su defecto el grado de extensión en la piel (dermis o tejido celular subcutáneo).
- La invasión perineural en un grupo distinto (subgrupo d en todos los T).
- El número de metástasis (únicas o múltiples), su localización ipsilateral o bilateral, el tamaño de las mismas (con puntos de corte de 3 y 6 cm), la presencia de metástasis en tránsito, satélites o intralinfáticas y el compromiso metastático del nervio facial o de la base del cráneo.
- La distinción en un grupo aparte de las metástasis a parótida las cuales han demostrado un pronóstico independiente.
- El estado de inmunocompetencia o inmunodeficiencia del huésped.

8.2 Clasificación pronóstica del CEC primario (TABLA 6)

La forma racional de tratar los CEC es basándose en sus factores de riesgo de mal pronóstico. Se subdividen los CEC en dos grupos claramente definidos: CEC de bajo riesgo y CEC de alto riesgo. Se puede considerar, un tercer grupo, no muy bien definido: CEC de mediano riesgo. Es de anotar que en el caso del CEC las divisiones son más arbitrarias que en el CBC, pues no existen estudios con alto nivel de evidencia para el CEC.

8.2.1 CEC LOCALIZADOS DE BAJO RIESGO (EQUIVALE AL T1A)

En este grupo se incluyen:

- Queratoacantomas

Tumor Primario		
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado	
T0	No hay evidencia de tumor primario	
Tis	Carcinoma in situ	
T1	Tumor invasivo < 1cm de diámetro	
T1 a	< 2 mm de grosor o contenido dentro de la dermis	
T1 b	> 2 mm pero < 5 mm de grosor o extensión al tejido celular subcutáneo	
T1 c	> 5 mm de grosor o invasión a periostio, pericondrio o músculo	
T1 d	Tumor con invasión perineural	
T2	Tumor invasivo > 1cm pero < 2cm de diámetro	
T2 a	< 2 mm de grosor o contenido dentro de la dermis	
T2 b	> 2 mm pero < 5 mm de grosor o extensión al tejido celular subcutáneo	
T2 c	> 5 mm de grosor o invasión a periostio, pericondrio o músculo	
T2 d	Tumor con invasión perineural	
T3	Tumor invasivo > 2cm pero < 3cm de diámetro	
T3 a	< 2 mm de grosor o contenido dentro de la dermis	
T3 b	> 2 mm pero < 5 mm de grosor o extensión al tejido celular subcutáneo	
T3 c	> 5 mm de grosor o invasión a periostio, pericondrio o músculo	
T3 d	Tumor con invasión perineural	
T4	Tumor invasivo > 3cm de diámetro	
T4 a	< 2 mm de grosor o contenido dentro de la dermis	
T4 b	> 2 mm pero < 5 mm de grosor o extensión al tejido celular subcutáneo	
T4 c	> 5 mm de grosor o invasión a periostio, pericondrio o músculo	
T4 d	Tumor con invasión perineural	
Ganglios linfáticos regionales		
Nx	No se pueden determinar adenopatías	
N0	Sin adenopatías clínicas	
N1	Metástasis a un solo ganglio ipsilateral < 3 cm en su diámetro mayor	
N2 a	Metástasis a un solo ganglio ipsilateral > 3 cm pero < 6 cm en su diámetro mayor	
N2 b	Metástasis a múltiples ganglios ipsilateral < 6 cm en su diámetro mayor	
N2 c	Metástasis a ganglios bilaterales o contralaterales, < 6 cm en su diámetro mayor	
N2 d	Metástasis regionales intralinfáticas (en tránsito o satélites) sin metástasis nodal	
N3	Compromiso ganglionar > 6 cm del nervio facial o de la base craneana.	
P /p	P	Compromiso parotideo únicamente
	p	Compromiso parotideo y cervical
Metástasis		
Mx	No se puede determinar enfermedad metastásica	
M0	Sin enfermedad metastásica clínica	
M1	Metástasis a distancia	
Grado de diferenciación histopatológica		
Gx	Grado de diferenciación no puede ser evaluado	
G1	Tumor bien diferenciado	
G2	Tumor moderadamente diferenciado	
G3	Tumor pobremente diferenciado	
G4	Tumor desmoplásico	
Huésped		
Hx	Inmunocompetencia no puede ser evaluada	
H0	Huésped NO inmunocomprometido	
H1	Huésped inmunocomprometido	

Tabla 4: Clasificación TNM.

Estadio	Tumor (T)	Ganglios (N)	Metástasis (M)
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio Ia	T1	N0	M0
Estadio Ib	T2	N0	M0
Estadio Ic	T3	N0	M0
Estadio Id	T4	N0	M0
Estadio II	Cualquier T	N1	M0
Estadio III	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 5. Estadio clínico

CEC localizado de bajo riesgo (T1a)	<ul style="list-style-type: none"> • Queratoacantomas • CEC <i>in situ</i> tipo Enfermedad de Bowen • CEC actínico inducidos (se exceptúan los del labio y la oreja), bien delimitados, tamaño menor de 1cm, bien diferenciados, “Breslow” menor de 2mm, Clark menor o igual a IV.
CEC localizado, de mediano riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • CEC actínico inducidos (incluye labio y oreja), bien delimitados, bien diferenciados, tamaño menor de 1cm, “Breslow” menor de 2mm, Clark menor o igual a IV. • CEC actínico inducidos (se exceptúan los del labio y la oreja), con un tamaño mayor a 1cm y menor de 2cm.
CEC localizado, alto riesgo (T1c, T1d, T2c, T2d, T3, T4)	<ul style="list-style-type: none"> • CEC actínico inducidos, (labio, oreja) > 1cm. • CEC actínico inducidos, mal delimitados, > 2cm. • CEC de novo. • CEC desarrollados sobre cicatrices • CEC recidivantes. • CEC en pacientes inmunocomprometidos. • CEC con factores de riesgo histopatológicos de mal pronóstico

Tabla 6: Clasificación pronóstica del CEC localizado.

- CEC *in situ* tipo Enfermedad de Bowen
- CEC actínico inducidos (se exceptúan los del labio y la oreja), bien delimitados, tamaño menor de 1 cm, bien diferenciados, “Breslow” menor de 2 mm, Clark menor o igual a IV.

8.2.2 CEC LOCALIZADOS DE MEDIANO RIESGO

Este grupo no está totalmente definido y una sencilla y obvia forma de hacerlo es por descarte, es decir, aquellos CEC que no están incluidos en el grupo de bajo riesgo ni en el de alto riesgo, por ejemplo:

- CEC actínico inducidos (incluye labio y oreja), bien

delimitados, bien diferenciados, tamaño menor de 1cm, “Breslow” menor de 2 mm, Clark menor o igual a IV.

- CEC actínico inducidos (se exceptúan los del labio y la oreja), con un tamaño mayor a 1cm y menor de 2 cm.

8.2.3 CEC LOCALIZADOS DE ALTO RIESGO

En este grupo se incluyen (T1c, T1d, T2c, T2d, cualquier T3 o T4):

- CEC actínico inducidos, del labio y de la oreja con un tamaño mayor de 1 cm.
- CEC actínico inducidos, mal delimitados, con un tamaño mayor a 2 cm.

CEC con compromiso regional o localmente avanzado	CEC con metástasis ganglionares o con invasión a la parótida
CEC con compromiso sistémico	CEC con metástasis a distancia

TABLA 7: Clasificación pronóstica del CEC no localizado

- CEC de novo.
- CEC desarrollados sobre cicatrices (úlceras de Marjolin).
- CEC recidivantes.
- CEC en pacientes inmunocomprometidos.
- CEC con factores de riesgo histopatológicos de mal pronóstico como: mal diferenciados, subtipos agresivos, “Breslow” mayor a 5 mm, “Clark” mayor de V, invasión perineural.

8.2.4 CEC CON COMPROMISO REGIONAL O LOCALMENTE AVANZADOS (TABLA 7).

En este grupo se incluyen los CEC con metástasis ganglionares o con invasión a la parótida.

8.2.5 CEC CON COMPROMISO SISTÉMICO

En este grupo se incluyen los CEC con metástasis a distancia.^{1, 4, 22, 32, 36, 37}

9. Valoración de enfermedad metastásica

Todo paciente con CEC debe ser examinado cuidadosamente en búsqueda de enfermedad metastásica regional. En los pacientes que por sus factores de riesgo se conoce que tienen un riesgo importante de enfermedad metastásica o ante la sospecha clínica de metástasis ganglionar se deben realizar estudios complementarios como tomografía o ultrasonido del cuello. En caso de que estos sean positivos el diagnóstico de enfermedad ganglionar metastásica se debe confirmar a través de una aspiración con aguja fina (ACAF) (mejor si es guiada por imágenes); la biopsia abierta de un ganglio sospechoso no se recomienda como primera elección, ya que puede potencialmente aumentar el riesgo de compromiso linfático dérmico y reducir el éxito de tratamientos posteriores como la linfadenectomía. En el caso de una adenopatía clínica evidente se procede directamente a realizar un ACAF (mejor si es guiada por imágenes), que si resulta positiva es indicación para disección ganglionar con radioterapia complementaria o sin ella, según factores de riesgo.

El mapeo linfático y la biopsia de ganglio centinela son procedimientos poco invasivos que permiten determinar si hay compromiso ganglionar subclínico metastásico

por un tumor primario cutáneo. Aunque esta técnica se ha aplicado principalmente en melanoma actualmente se está utilizando también en CEC con alto riesgo metastásico. El compromiso ganglionar metastásico se ha observado en 21% a 24% de los pacientes con CEC de alto riesgo y dado que el tratamiento precoz de la enfermedad regional es lo ideal, la realización de ganglio centinela tendría utilidad en este grupo de pacientes. Aunque estudios preliminares han mostrado utilidad de esta técnica en CEC de alto riesgo de la cabeza y el cuello, hasta la fecha no hay estudios prospectivos controlados apropiados que evalúen el beneficio de la detección temprana de metástasis ganglionares subclínicas en pacientes con CEC de alto riesgo en cuanto a sobrevida y pronóstico.

Aunque todavía no se ha demostrado plenamente el beneficio de la biopsia de ganglio centinela en el CEC de alto riesgo, la realización de disección ganglionar profiláctica está siendo reemplazada por el ganglio centinela, como sucedió con el melanoma. Estos vaciamientos profilácticos han sido objeto de controversia y por este motivo su ejecución se debe discutir en junta multidisciplinaria. Hasta ahora es prudente ofrecerla en los centros donde los cirujanos de cabeza y cuello todavía no están entrenados para realizar ganglio centinela o en aquellos pacientes con CEC que tienen una probabilidad mayor de 20% para desarrollar metástasis ganglionares según los factores de riesgo anotados previamente. Este procedimiento estaría indicado siempre y cuando se pueda realizar un control del CEC primario y no se pueda ofrecer el ganglio centinela. Obviamente, se exceptúan los pacientes en los que existan contraindicaciones médicas para la cirugía, y en este caso se puede ofrecer radioterapia.

Ante la sospecha de CEC metastásico siempre se debe realizar además de la evaluación ganglionar, estudios de imágenes y laboratorios orientados a detectar metástasis a distancia.^{8, 29, 38, 39}

10. Modalidades terapéuticas

Los objetivos terapéuticos en el CEC cutáneo son la curación oncológica y la máxima preservación de la función y la estética. Las modalidades de tratamiento para el CEC son variadas e incluyen: resección quirúrgica, cirugía micrográfica (CM) de Mohs, radioterapia, criocirugía,

electro fulguración y curetaje. Los CEC recurrentes tienen una importante tendencia a seguir recidivando y a dar metástasis; para evitar estas recurrencias, es indispensable escoger la modalidad de tratamiento teniendo en cuenta el comportamiento biológico del CEC, según los factores de riesgo para recidiva y metástasis. Toda decisión terapéutica debe ser individualizada teniendo en cuenta los factores de riesgo tumorales, las condiciones físicas, mentales, sociales y las preferencias del paciente. También es esencial tener en consideración el estado inmune de los pacientes con CEC, pues en los inmuno-comprometidos el comportamiento biológico es mucho más agresivo.

10.1 Métodos con control histológico de los márgenes

Estas modalidades terapéuticas tienen como ventaja que se dispone de la pieza quirúrgica para analizar el tumor histológicamente con control apropiado de los bordes de sección, de tal forma que es posible detectar y tratar apropiadamente la persistencia de tumor residual.

10.1.1 CIRUGÍA MICROGRÁFICA DE MOHS

La CM de Mohs es una técnica para la extirpación secuencial del cáncer de piel que permite reseca en forma tridimensional únicamente los sitios comprometidos por el tumor, respetando la piel sana, es decir, máxima seguridad oncológica con mínima deformidad funcional y estética. Se llama micrográfica porque analiza el 100% del área de corte por congelación al microscopio y además porque se marca y grafica cada uno de los bordes de sección, de tal forma que en todo momento se establece una orientación microscópica clara y precisa entre cada uno de los bordes y su exacta localización en el paciente. Es especialmente útil en tumores localizados en zonas de alto riesgo de recidiva, como el labio y el pabellón auricular; en áreas donde es difícil alcanzar amplios márgenes oncológicos sin sacrificar la funcionalidad como en párpados, genitales o dedos; y en los CEC mal delimitados a la clínica y/o difusos y con frente de avance infiltrativo a la histopatología. Esta técnica es también la primera elección en tumores recidivantes. Nivel de evidencia C.

Con la CM de Mohs el porcentaje de recurrencia local a más de cinco años en CEC primarios de la piel es del 3,1%, comparado con 7,9% de tratamientos realizados sin CM de Mohs. En los CEC primarios de labio los porcentajes de recidiva son: Mohs 2,3% y tratamientos diferentes a Mohs 10,5%. En los primarios del pabellón auricular: Mohs 5,3% y tratamientos diferentes a la CM de Mohs 18,7%. Las desventajas de la cirugía de Mohs son los altos costos, el consumo de tiempo, y que requiere equipos especializados (unidad de cirugía micrográfica de Mohs) así como personal entrenado en la técnica quirúrgica y en la lectura de histopatología.

En los casos en los cuales la cirugía de Mohs esté indicada pero no está disponible se debe optar por otra técnica quirúrgica con control histológico adecuado y preciso de los márgenes periféricos.

10.1.2 CIRUGÍA CONVENCIONAL

La cirugía es el tratamiento de elección en la gran mayoría de los casos, si las condiciones generales y comorbilidades del paciente lo permiten. La cirugía debe tener como objetivo la resección completa del tumor. Los CEC sin factores de riesgo importantes, por ejemplo: menores de dos centímetros, bien diferenciados, localizados en área anatómica de bajo riesgo, con grosor (Breslow) menor de 5 mm y con nivel de Clark menor de V, se deben reseca con margen mínimo de 4 mm a 6 mm. En los CEC de muy alto riesgo, por ejemplo, con invasión perineural, el margen no debe ser inferior a un centímetro (Algoritmo 3). Desde el punto de vista oncológico, el defecto quirúrgico posterior a la resección de un CEC se debe reconstruir con técnicas que no movilicen los tejidos vecinos, como el cierre primario o, si el defecto no lo permite, con injerto. Sólo cuando el médico tratante está absolutamente seguro de que ha reseca el CEC en su totalidad, está autorizado a reconstruir con colgajos. De no seguir este principio básico de la oncología, el paciente se complicará en el futuro, en caso de que el CEC recurra. El tratamiento exitoso de un CEC recurrente entre las cicatrices de un colgajo es muy difícil de lograr, por un lado, debido a que la recidiva se evidencia a la clínica en forma tardía; y por el otro, como se han movilizado tejidos, es posible que el foco residual se haya seccionado en el momento de realizar el colgajo, repartiéndolo en forma iatrogénica en diferentes sitios, lo que da por resultado un CEC recidivante multifocal de muy difícil manejo y pocas posibilidades de éxito. Nivel de evidencia C.

El porcentaje de recurrencia local a más de cinco años, para los CEC primarios tratados con cirugía convencional es del 8,1%. Los resultados funcionales y estéticos son superiores a los de las técnicas destructivas que utilizan la cicatrización por segunda intención.

10.2 Métodos sin control histológico de los márgenes

De estos, la criocirugía, el doble electro-curetaje y la radioterapia son los tradicionales. La quimioterapia tópica, la terapia fotodinámica y la inmunoterapia local son nuevas modalidades de tratamiento con beneficios a largo plazo que actualmente están siendo evaluados.

10.2.1 CRIOCIRUGÍA

La criocirugía utiliza el nitrógeno líquido como criógeno congelando la lesión hasta llegar a muy bajas temperaturas que inducen la destrucción tumoral. Es operador

dependiente y requiere capacitación y el uso de un equipo diseñado para tal fin. Durante el tratamiento se realizan dos ciclos de congelación-descongelación con monitoreo de la temperatura tisular que debe situarse entre 40 a 60 grados centígrados bajo cero. Después del procedimiento se produce cicatrización por segunda intención al cabo de las ocho semanas siguientes, en promedio.

Es un excelente método terapéutico en los carcinomas *in situ*, especialmente en aquellos que no tienen compromiso anexial y en los CEC pequeños bien delimitados. En los tumores con compromiso anexial extenso y en los CEC invasivos es preferible la cirugía. También puede utilizarse en el tratamiento paliativo con muy buenos resultados y es una buena alternativa para los pacientes ancianos con comorbilidades importantes que aumentan el riesgo quirúrgico (coagulopatías, marcapasos, etc) o en aquellos que se niegan a someterse a un procedimiento quirúrgico. El porcentaje de recurrencia a cinco años para los CEC primarios de bajo riesgo es de 3,2%. Puede combinarse con curetaje previo, lo cual ofrece además: una mejor delimitación de la extensión subclínica del CEC y un espécimen para estudio histológico.

No está indicada en tumores profundos, mal delimitados a la clínica o a la histopatología y en ciertas localizaciones como el cuero cabelludo que es muy vascularizado y es difícil alcanzar temperaturas de menos 50°C. Los miembros inferiores tampoco son una buena localización para criocirugía por la mala cicatrización propia de esta área anatómica. Se contraindica en pacientes con enfermedades relacionadas con el frío como la urticaria al frío, la crioglobulinemia y la enfermedad de Raynaud. Tampoco se recomienda en pacientes con migraña aguda no controlada.

10.2.2 DOBLE ELECTRO-CURETAJE

Excelente método para los CEC de bajo riesgo, superficiales, menores de un centímetro. En estas circunstancias se han descrito porcentajes de recurrencia a cinco años de 3.7%. La técnica consiste en realizar un primer curetaje con una cureta grande seguido de electrofulguración del lecho quirúrgico, luego se repite el procedimiento con una cureta pequeña con el objetivo de retirar pequeños residuos del tumor. La cicatrización se produce por segunda intención al cabo de tres a seis semanas. La desventaja de esta técnica es que no se dispone de un espécimen para control de margen histológico. Nivel de evidencia C.

Esta técnica está contraindicada en zonas pilosas por la posibilidad de que el tumor se extienda en profundidad a las estructuras foliculares y quede incompletamente resecado. Por otra parte, si durante el procedimiento se profundiza hasta alcanzar el tejido celular subcutáneo (TCS) este se debe suspender y proceder a practicar resección quirúrgica. Este cambio de terapia es necesario

ya que en presencia de un tejido más suave como el TCS se pierde la habilidad de distinguir y remover las células tumorales, base de la efectividad del curetaje.

10.2.3 RADIOTERAPIA

La radioterapia utiliza dos técnicas de radiación: los rayos X superficiales o de ortovoltaje y fotones o electrones de alta energía. Es una indicación terapéutica cuando la cirugía esta contraindicada o en los tumores avanzados en los cuales la morbilidad quirúrgica es inaceptable. Es útil como tratamiento complementario a la cirugía, en los casos con invasión a parótida; con compromiso ganglionar metastásico; en los casos de bordes comprometidos en los cuales no es posible reintervenir al paciente. Igualmente en los CEC con invasión perineural está indicada la radioterapia después de obtener dos estadios de CM de Mohs libres de tumor. El porcentaje de recurrencia a más de cinco años para los CEC primarios es del 10%. Nivel de evidencia C

La radioterapia, no está indicada en tumores mal delimitados a la clínica o difusos y con frente de avance mal definido a la histopatología, en los CEC recidivantes o desarrollados sobre cicatrices (úlceras de Marjolin). En carcinomas relacionados con virus como el carcinoma verrugoso, la radioterapia puede transformar el tumor en un cáncer más agresivo con potencial metastásico. Los CEC que comprometen hueso, en principio no se deben irradiar, porque la posibilidad de curación es mínima y la posibilidad de osteonecrosis, alta. La radioterapia está contraindicada en personas menores de 55 años debido a que el riesgo de cáncer radioinducido, de radiodermatitis y de radionecrosis aumenta con el tiempo. En las personas con genodermatosis que predisponen al cáncer de piel (xeroderma pigmentoso, albinismo) también está contraindicada.

El aspecto estético del área irradiada es excelente al principio, pero empeora con el tiempo; sólo 50% de los pacientes presentan buen resultado a los 9-12 años posteriores a la radioterapia. Las recidivas posteriores a la radioterapia y los cánceres radio inducidos son muy difíciles de tratar, incluso con CM de Mohs. Además, este tipo de recidivas no se deben tratar nuevamente con radioterapia y desde el punto de vista quirúrgico es difícil operar en áreas irradiadas. Otras desventajas de la radioterapia son la ausencia de tejido para control histológico y que requiere múltiples visitas por parte del paciente.

10.2.4 OTRAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS

Dada la ausencia de estudios de efectividad a largo plazo, este tipo de terapias se deben reservar para pacientes en quienes la cirugía o la radioterapia esta contraindicada o es impráctica, o en pacientes con CEC de bajo riesgo.

- Quimioterapia tópica: el agente de elección es el 5

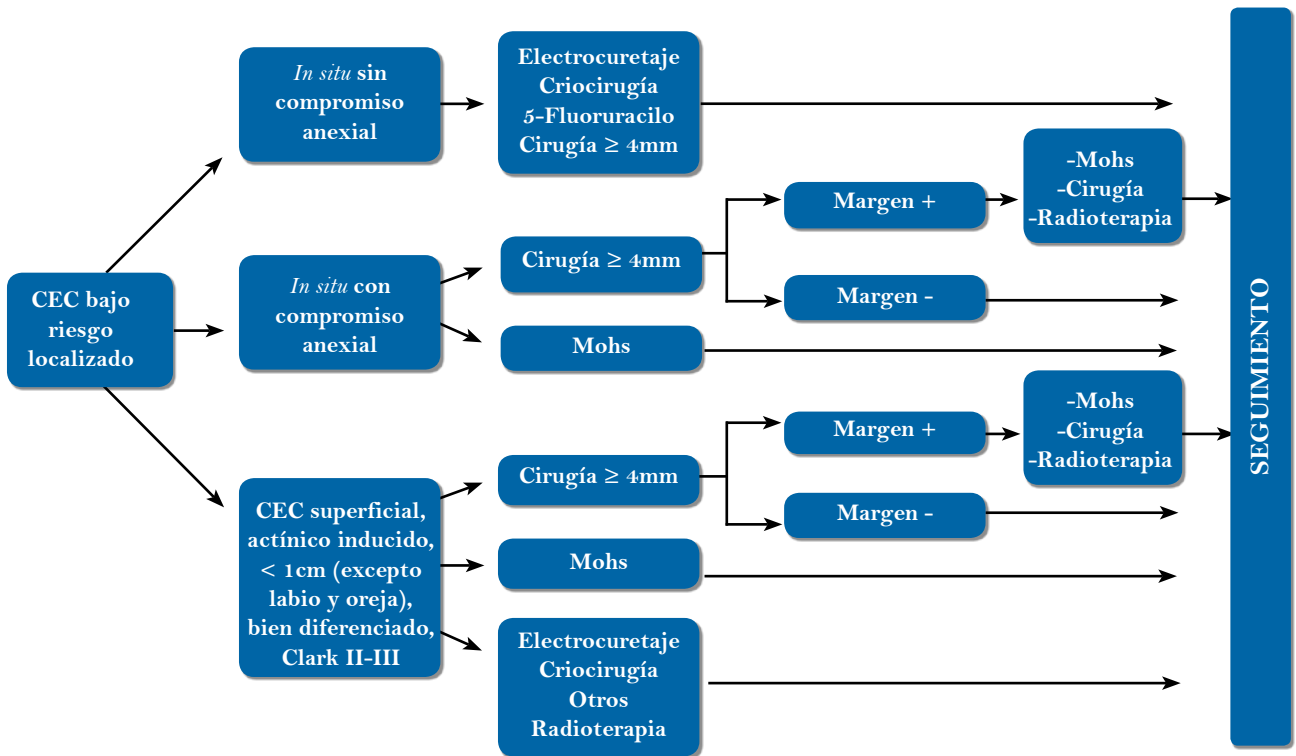
flúoruracilo tópico en diferentes concentraciones, siendo la concentración al 5% la más utilizada. Es un excelente tratamiento en queratosis actínicas y puede utilizarse en CEC *in situ* o muy superficialmente invasivos. En estos últimos, los porcentajes de curación en diferentes estudios van del 70% al 85%.

- Terapia fotodinámica: esta terapia consiste en la aplicación sobre la lesión tumoral de una sustancia tópica fotosensibilizante como el ácido metil aminolevulínico el cual al ser sometido a una fuente lumínica pasa a un proceso de fotoactivación que induce la destrucción tumoral por la generación de especies reactivas de oxígeno. Está indicada en las queratosis actínicas y puede utilizarse en los CEC *in situ* o muy superficialmente invasivos. En estos últimos, los porcentajes de curación en diferentes estudios van del 85% al 92%.
- Inmunoterapia tópica: el interferón alfa es una glicoproteína natural con propiedades antitumorales, antivirales e inmunomoduladoras; ha sido utilizado intralesionalmente en CEC *in situ* y CEC superficialmente invasivos con una respuesta global de 97.1%. No se dispone de datos a largo plazo. El imiquimod es un nuevo modificador de la respuesta inmune y es otra alternativa en los CEC *in situ* con resultados promisorios.^{1, 4, 7, 8, 22, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50}

11. Indicaciones terapéuticas del CEC cutáneo

En el CEC localizado (ESTADOS 0 Y 1) el tratamiento se basa en los factores de riesgo de mal pronóstico. Para los CEC que no tienen estos factores de riesgo, existe toda una gama de terapias: electrofulguración y curetaje, criocirugía, terapia fotodinámica, quimioterapia tópica, radioterapia, cirugía convencional, etc. En los casos en que el tumor no se delimita claramente por la clínica o a la histopatología, es preferible practicar resección local amplia con control de márgenes quirúrgicos por congelación. El tratamiento óptimo para los CEC con factores de riesgo altos de recidiva local es la CM de Mohs. Sin embargo, en los sitios donde no se dispone de la CM de Mohs, la gran mayoría de los pacientes se tratan con cirugía convencional, con control de márgenes por parafina de la pieza quirúrgica, procedimiento que es práctico y muy útil. También se pueden practicar biopsias por congelación durante la cirugía. Desde el punto de vista oncológico, es importante enfatizar en la importancia de no movilizar tejidos, es decir, no practicar colgajos en el momento de cerrar el defecto quirúrgico, hasta que se tenga la certeza de que el paciente está libre de tumor. Es preferible dejar cicatrizar por segunda intención o practicar cierre primario o injerto.

Flujograma 1. Algoritmo terapéutico de CEC de bajo riesgo



El estado IV tiene mal pronóstico y por lo tanto, el enfoque terapéutico se orienta en mejorar calidad de vida, es decir, a prevenir y tratar síntomas. Se utilizan la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia. La criocirugía se puede utilizar en enfermedad metastásica cutánea, como tratamiento paliativo.

Los modificadores de la respuesta biológica también juegan su papel en el tratamiento del CEC. En los pacientes con gran predisposición a desarrollar múltiples CEC se debe considerar la quimioterapia preventiva. Los retinoides orales han demostrado su utilidad en estos casos.

11.1 CEC de bajo riesgo (FLUJOGRAMA 1)

11.1.1 QUERATOACANTOMA

El queratoacantoma es un CEC especial por su comportamiento biológico no agresivo. En efecto, se trata de un tumor que aparece en la piel, crece rápidamente y desaparece en forma espontánea. Por estas características, antiguamente se recomendaba dejar estos tumores en observación. Esta conducta ha cambiado, porque hasta la

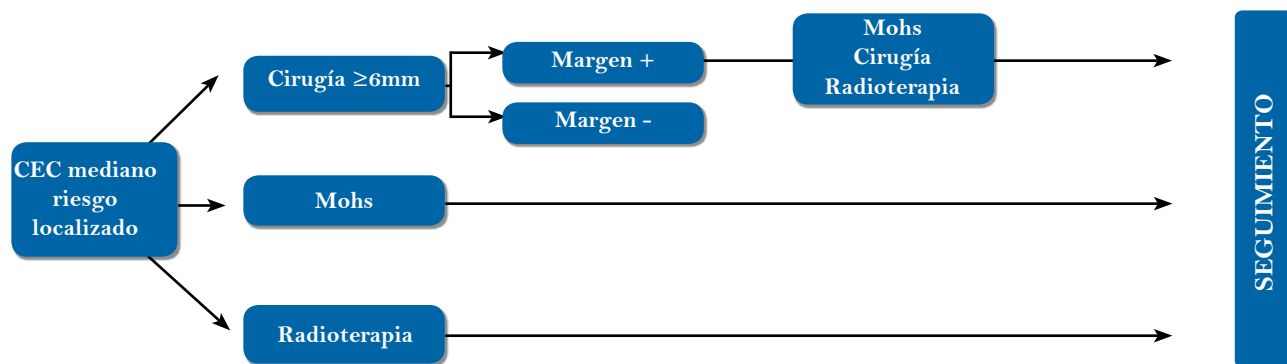
fecha no existen criterios histopatológicos absolutos que permitan distinguir el queratoacantoma de un CEC invasivo de rápido crecimiento que como vimos es un factor de mal pronóstico; por lo tanto, se recomienda practicar una cirugía convencional con margen mínimo de 4 mm. Una alternativa terapéutica es realizar tratamiento con metotrexate intralesional (promedio de 36 mg de dosis total, en 2 aplicaciones) previa biopsia confirmatoria del diagnóstico, en pacientes ancianos con co-morbilidades que contraindiquen la cirugía o cuando esta última lleva a un defecto quirúrgico importante.

11.1.2. CEC *IN SITU*

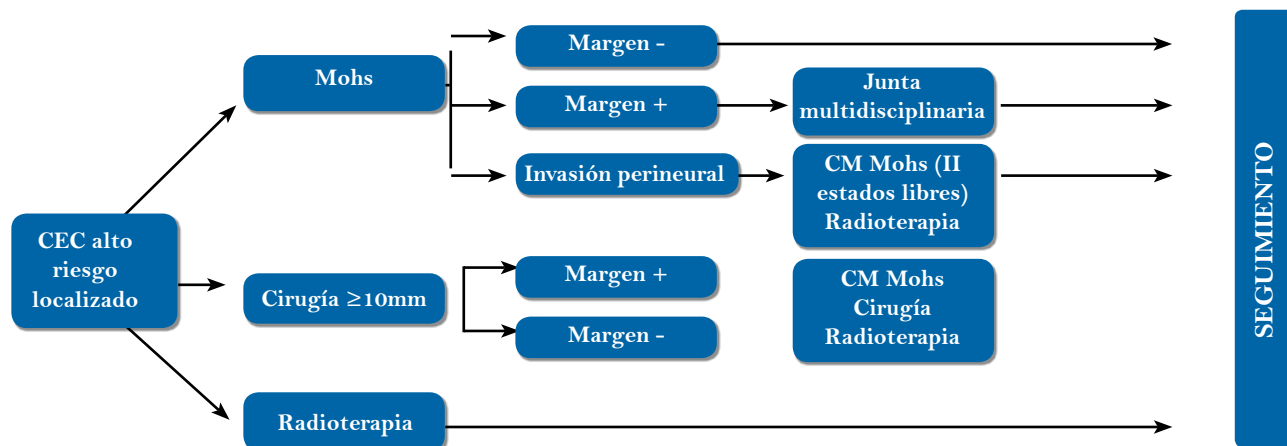
Tanto los CEC *in situ* como la enfermedad de Bowen pueden asociarse a compromiso aneural importante que se traduce en la presencia de células tumorales profundas en la base de los anexos cutáneos (unión de la dermis reticular con la hipodermis). Este dato permite dividir los CEC *in situ* en tumores sin compromiso aneural y en tumores con compromiso aneural.

Los CEC *in situ* sin compromiso aneural pueden tratarse con métodos destructivos locales (criocirugía,

Flujograma 2. Algoritmo terapéutico del CEC de mediano riesgo localizado



Flujograma 3. Algoritmo terapéutico, del CEC de alto riesgo localizado



doble electrocuretaje, 5-flúor-uracilo tópico) o resección quirúrgica convencional. También se han desarrollado tratamientos nuevos en estos casos que también pueden ser utilizados, como la quimioterapia tópica, la terapia foto dinámica o la inmunoterapia tópica.

En los CEC *in situ* con compromiso anexial importante, en el cuero cabelludo y la piel delgada, la resección quirúrgica con margen mínimo de 4 mm es la primera indicación. La CM de Mohs es recomendable cuando se desee ahorrar piel sana en los sitios anatómicos críticos. Los métodos destructivos superficiales pueden dejar células tumorales en la profundidad de los anexos y por eso no son la elección en estos casos.

11.1.3. CEC ACTÍNICO INDUCIDO

(Se exceptúan los del labio y la oreja). Bien delimitados, tamaño menor de 1 cm, bien diferenciados, Breslow menor de 2 mm, Clark menor o igual a IV.

Se prefiere la resección quirúrgica con margen mínimo de 4 mm. Sin embargo, por tratarse de CEC superficiales también se pueden utilizar métodos destructivos locales (criocirugía, doble electro-curetaje). También se han desarrollado tratamientos nuevos como la quimioterapia tópica, la terapia fotodinámica o la inmunoterapia tópica. Si existe contraindicación médica para los métodos anteriores, la radioterapia es una buena opción.

11.2 CEC de mediano riesgo (FLUJOGRAMA 2)

La resección quirúrgica con margen lateral mínimo de 6 mm es la elección. La CM de Mohs está indicada cuando los bordes están mal definidos o en los casos en que se desee ahorrar tejido sano. En caso de contraindicación quirúrgica se puede utilizar radioterapia.

11.3 CEC de alto riesgo (FLUJOGRAMA 3)

La CM de Mohs es la elección en la mayoría de los casos. Si no se dispone de la misma, se debe practicar una resección local amplia con margen de seguridad mínimo de 10 mm. En los casos en que se ha practicado resección quirúrgica y la patología informa algún borde comprometido, se debe llevar al paciente a CM de Mohs. De no ser posible, se debe estudiar muy bien el caso y discutirlo con el patólogo para localizar con la mayor precisión posible el sitio donde persiste el tumor residual y, en primera instancia, re-intervenir. Si no es posible la reintervención, se debe remitir al paciente a radioterapia, pero es preciso indicar al radioterapeuta el sitio exacto a irradiar.

Los CEC con invasión perineural deben ser tratados con CM de Mohs, con dos estados libres de tumor y radioterapia complementaria. Esta recomendación de expertos es especialmente válida si la invasión perineural es franca y de gran tronco nervioso. La radioterapia se

indica especialmente en los pacientes en que está contraindicada la cirugía.

En los casos en que el riesgo de metástasis regional sea superior al 20%, se debe practicar TAC y/o ultrasonido. Si estos resultados son negativos, se debe considerar el estudio de ganglio centinela en primera instancia. Si no se dispone de este valioso recurso, se debe discutir en junta multidisciplinaria la disección ganglionar profiláctica.

11.4 Casos especiales:

- CEC originado en cicatriz: está indicada la resección quirúrgica. Cuando es importante preservar tejido sano, la CM de Mohs es la primera indicación. Cuando hay invasión al hueso, en la mayoría de los casos hay que practicar la amputación. Sin embargo, en centros hospitalarios con tecnología avanzada, que practican injertos de vasos, de nervios y/o de hueso, realizan resecciones amplias y salvan la extremidad comprometida sin empeorar el pronóstico oncológico del paciente. El ganglio centinela está indicado en estos CEC. Si no se dispone del mismo, se debe llevar al paciente a junta multidisciplinaria para discutir la posibilidad de practicar disección ganglionar profiláctica.
- CEC radio inducido: la primera indicación es la CM de Mohs; la segunda es la cirugía convencional. Desde el punto de vista oncológico, el manejo del defecto quirúrgico debe ser conservador, con cicatrización por segunda intención o injertos debido al alto porcentaje de recurrencia. De todos modos constituye un reto terapéutico porque los injertos no se integran en forma adecuada en el lecho quirúrgico irradiado; tampoco vamos a lograr un buen tejido de granulación en el lecho irradiado. Al igual que en el caso anterior, el ganglio centinela está indicado en estos CEC. Si no se dispone del mismo, se debe llevar al paciente a junta multidisciplinaria para discutir la posibilidad de practicar disección ganglionar profiláctica.
- CEC verrugoso: está indicada la resección quirúrgica. Cuando es importante conservar tejido sano, o donde el ahorro de piel es esencial para evitar reconstrucciones complejas, está indicada la CM de Mohs. Cuando hay invasión al hueso se debe amputar. Sin embargo, como lo comentamos arriba, en centros hospitalarios con tecnología avanzada practican resecciones amplias, y salvan la extremidad sin comprometer el pronóstico del paciente. La radioterapia no es tan efectiva y puede ocasionar transformación anaplásica. En los casos complicados el manejo multidisciplinario es aconsejable.
- CEC periungueal: la primera indicación es la CM

- de Mohs, porque permite ahorrar la piel sana. En su defecto, estaría indicada la resección quirúrgica. Cuando hay invasión de la articulación o del hueso, en principio se debe amputar.

11.5 CEC con metástasis en tránsito

La presencia de CEC con diseminación linfática dérmica o metástasis en tránsito (N2d) es infrecuente y generalmente se asocia a enfermedad regional o recurrencia local. La resección quirúrgica amplia con radioterapia complementaria está indicada en estos casos. Aunque solo existen serie de casos, se debe considerar la perfusión aislada de miembro.

11.6 CEC con compromiso ganglionar o con invasión a parótida

En los pacientes con adenopatías en las cadenas ganglionares regionales o con invasión tumoral a la glándula parótida se debe practicar vaciamiento ganglionar de cuello y parotidectomía de tipo terapéutico, respectivamente, siempre y cuando sea factible el control del CEC primario. La extensión del vaciamiento ganglionar depende de la localización del tumor primario, de la extensión, el tamaño y localización de los ganglios comprometidos. La radioterapia complementaria en enfermedad ganglionar metastásica se debe considerar en pacientes de alto riesgo como los que presentan metástasis a parótida, compromiso de más de tres ganglios del cuello o más de cuatro en la axila o las ingles, metástasis ganglionares recurrentes, ganglios con infiltración cutánea, compromiso ganglionar acompañado de recaída local, y localizaciones infrecuentes como el triángulo posterior del cuello, regiones occipital, epitrocLEAR o poplíteas.

11.7 CEC con metástasis a distancia

Las metástasis a distancia por CEC no son frecuentes pero cuando se presentan son más comunes en el pulmón y el hígado aunque también pueden presentarse en huesos y en el cerebro. Todos los CEC con enfermedad metastásica distante son de muy mal pronóstico y deben discutirse en juntas multidisciplinarias. En principio, el tratamiento es la cirugía y/o la radioterapia y va dirigido a mejorar calidad de vida, es decir, a prevenir y tratar síntomas. La quimioterapia sistémica no es muy efectiva en el tratamiento del CEC metastásico; la mayoría de los regímenes utilizan cisplatino y doxorubicina, aunque se han utilizado otros medicamentos como el metotrexate, 5-flúor-uracilo, bleomicina y vindesina.^{2, 3, 4, 7, 8, 22, 33, 42, 43, 44}

12. Indicaciones terapéuticas del CEC del labio

12.1 CEC *in situ* del Vermillón

Si el CEC es menor o igual a 1 cm, cualquier método des-

tructivo es eficaz: criocirugía o doble electro-curetaje o láser de CO₂. Si el CEC es mayor de 1cm pero menor de 2 cm, preferimos la criocirugía sobre los otros métodos destructivos. Si el CEC es grande, mayor o igual a 2 cm, está indicada la resección quirúrgica.

12.2 CEC invasor del Vermillón

Si el CEC es menor de 2 cm está indicada la resección quirúrgica. Si es importante el ahorro de piel, está indicada la CM de Mohs; el ganglio centinela, o si no se dispone de esta valiosa técnica, se puede considerar en su defecto la disección ganglionar profiláctica cuando el CEC presenta factores de riesgo adicionales, por ejemplo: CEC recurrente, invasión perineural, localización en zona previamente irradiada o CEC que surge en una cicatriz previa. Si el CEC es mayor o igual a 2 cm está indicada la CM de Mohs. Igualmente, un CEC de este tamaño habitualmente tiene otros factores de riesgo que lo hacen candidato no solo a CM de Mohs, sino también a ganglio centinela. Si no se dispone de esta valiosa técnica, se puede considerar en su defecto la disección ganglionar profiláctica supraomohioidea del lado comprometido o en forma bilateral si se encuentra en la línea media. Requiere manejo multidisciplinario.

Nota importante: El tratamiento del CEC de las mucosas del labio es diferente y de forma habitual, lo realiza el grupo de la cabeza y el cuello.^{22, 42, 43}

13. Seguimiento

El seguimiento es fundamental para evaluar la persistencia o recurrencia de un CEC tratado y para detectar tempranamente la presencia de nuevos tumores. Se ha documentado que existe un riesgo del 30% de desarrollar un nuevo CEC primario cutáneo en los cinco años posteriores al tratamiento de un primer CEC; por otra parte, el 95% de las metástasis ocurren en los primeros cinco años del tratamiento, 91% en los tres primeros años, 85% en los dos primeros años y 69% en el primer año. Teniendo en cuenta estas estadísticas, se recomienda realizar un control cada tres meses para los pacientes con alto riesgo durante los primeros dos años; luego, cada seis meses hasta el quinto año y posteriormente cada año. Para los pacientes con CEC de menor riesgo se debe individualizar cada caso.

El seguimiento a largo plazo es importante porque estos pacientes tienen más riesgo que la población general a desarrollar nuevos carcinomas. En todos los controles se debe reforzar la educación al paciente sobre las medidas de protección solar y el autoexamen de la piel.^{22, 53, 54}

14. Prevención

La conducta más importante y económica en la preven-

ción del CEC es que cada persona utilice la protección física (sombrero, vestido de mangas largas, sombrilla) y aislarse del sol en las horas de mayor radiación solar (en Colombia de 10 am a 3 pm durante todo el año). En forma adicional el uso adecuado de filtros o pantallas solares.

Ensayos clínicos controlados han encontrado que el uso diario de un fotoprotector, reduce el riesgo de desarrollar queratosis actínicas y CEC en forma significativa, en adultos, en una comunidad subtropical, comparado con el uso ocasional. Nivel de evidencia A.

Otro ensayo clínico controlado también encontró que el uso de fotoprotector diario estuvo asociado con una reducción significativa en la incidencia de nuevas queratosis actínicas, comparado con placebo. Nivel de evidencia A.^{55, 56, 57}

Referencias

1. Acosta A, Rueda X. Carcinoma Escamocelular. En: Guías de Práctica Clínica en Enfermedades neoplásicas. Bogotá D.C., Instituto Nacional de Cancerología, 2001:15-32.
2. Motley R, Kersey P, Lawrence C; British Association of Dermatologists; British Association of Plastic Surgeons; Royal College of Radiologists, Faculty of Clinical Oncology. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2002;146:18-25.
3. Australian Cancer Network Management of Non-Melanoma Skin Cancer Working Party. Clinical Practice Guidelines Non-melanoma skin cancer: Guidelines for treatment management in Australia. 24 October 2002.
4. Acosta A, Rueda X. Indicaciones terapéuticas del carcinoma basocelular y escamocelular según factores de riesgo. En: Coiffman P. *et al.* Cirugía Plástica Reconstructiva y Estética de Cabeza y Cuello. Tercera Edición Tomo II. Amolca, 2007:965-84.
5. Vennes Mj. Defining patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Personal Review. Australas J of Dermatol.* 2006;28-33.
6. Andruchow JL, Veness MJ, Morgan GJ, Gao K, Clifford A, O'Brien CJ, *et al.* Implications for clinical staging of metastatic cutaneous squamous carcinoma of the head and neck based on a multicenter study of treatment outcomes. *Cancer.* 2006 Mar 1;106:1078-83.
7. Riefkohl R, Pollack S, Georghiade G. A rationale for the treatment of difficult basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Ann Plast Surg.* 1985;15: 99-104.
8. National Comprehensive Cancer Network. Basal Cell and Squamous Cell skin Cancer 2007. Clinical Practice Guidelines in oncology 2007. (<http://www.nccn.org>)
9. Grupo Area Epidemiología, Registro e Investigación Clínica del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Registro Institucional de Cáncer. Informe anual. Bogotá; Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, 1999.
10. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Review. N Engl J Med.* 2001 Mar 29;344: 975-83.
11. Salasche S. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42: 4-7.
12. Grossman D, Leffell D. Squamous cell carcinoma, In: Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine, 6th edition. New York, Mc Graw-Hill, 2003.
13. Miller SJ. Pathogenesis, in: Miller SJ, Maloney ME. Cutaneous Oncology. Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Malden, Blackwell Science, 1998: 581-5.
14. Buzell RA. Carcinogenesis of cutaneous malignancies. *Dermatol Surg.* 1996;22: 209-15.
15. Bale AE. Molecular genetics, in: Miller SJ, Maloney ME. Cutaneous Oncology. Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Malden, Blackwell Science, 1998: 581-5.
16. Kwa RE, Campana K, Moy RL. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. *Review. J Am Acad Dermatol.* 1992;26:1-26.
17. Carucci JA. Cutaneous oncology in organ transplant recipients: meeting the challenge of squamous cell carcinoma. *Review. J Invest Dermatol.* 2004;123: 809-16.
18. McGregor JM, Proby CM. The role of papillomaviruses in human non-melanoma skin cancer. *Cancer Surv.* 1996; 26: 219-36.
19. Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2006;155: 9-22.
20. Cassarino D, DeRienzo D, Barr D. Cutaneous squamous cell carcinoma a comprehensive clinicopathologica classification. Part two. *J Cutan Pathol.* 2006; 33: 261-79.
21. Rapini R. False – Negative surgical margins. In: Callen JP, Dahl MV, Golitz LE, Greenway HT, Schachner LA. *Advances in Dermatology.* St Louis, Mosby, 1995;10:137-49.
22. 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.
23. 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.
24. Czarnecki D, Staples M, Mar A, Giles G, Meehan C. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin in southern Australia. *Dermatology.* 1994;189:52-4.
25. Kane CL, Keehn CA, Smithberger E, Glass LF. Histopathology of cutaneous squamous cell carcinoma and its variants. *Semin Cutan Med Surg.* 2004;23:54-61.
26. Nguyen TH; Yoon J. Squamous cell carcinoma In: Rigel D, Friedman R, Dzubow LM, Reintgen DS, Bystryjn JC, Marks R. *Cancer of the skin.* Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005:133-50.
27. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancer after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003; 348:1681-91.
28. Galloway TJ, Morris CG, Mancuso AA, Amdur RJ, Mendenhall WM. Impact of radiographic findings on prognosis for skin carcinoma with clinical perineural invasion. *Cancer.* 2005;103:1254-7.

29. 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.
30. Cassarino D, DeRienzo D, Barr D. Cutaneous squamous cell carcinoma a comprehensive clinicopathologica classification. Part one. *J Cutan Pathol*. 2006; 33:191-206.
31. Salasche SJ. Features associated with recurrence (squamous cell carcinoma). In: Miller SJ, Maloney ME. *Cutaneous Oncology. Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Malden, Blackwell Science, 1998: 494-9.
32. Weinberg A, Ogle C, Shim E. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: an update. *Dermatol Surg* 2007; 33: 885-899.
33. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, Zhou X, Duvic M, El-Nagar AK *et al*. Mortality risk from squamos cell skin cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 759-65.
34. Cotel WI. Perineural invasion by squamous-cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1982; 8: 589.
35. Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, Lindberg RD, Luna MD. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1984;148:542-7.
36. Dinehart SM, Petersib S. Evaluation of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma and proposal of a new staging system. *Derm Surg*. 2005;31(11 Pt 1): 1379-84.
37. Andruchow JL, Veness MJ, Morgan GJ, Gao K, Clifford A, Shannon KF, Poulsen M, Kenny L, Palme CE, Gullane P, Morris C, Mendenhall WM, Patel KN, Shah JP, O'Brien CJ. Implications for clinical staging of metastatic cutaneous squamous carcinoma of the head and neck based on a multicenter study of treatment outcomes. *Cancer*. 2006;106:1078-83.
38. Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Review. Dermatol Surg*. 2006; 32:1309-21.
39. Martinez JC, Cook JL. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma without palpable lymphadenopathy: is there a therapeutic role for elective neck dissection? *Review. Dermatol Surg*. 2007; 33: 410-20.
40. MacKie RM. Epidermal skin tumours. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*. Oxford, Blackwell Science, 1998:1651-93.
41. Schwartz RA, Stoll HL. Squamous cell carcinoma. In : Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf KW, et al. *Dermatology in General Medicine*. New York, McGraw-Hill, 1999:840-56.
42. Nguyen TH, Murphy MM. Indications. In: Snow SN, Mikhail GR. *Mohs Micrographic Surgery*. Madison, The University of Wisconsin Press, 2004: 45-53.
43. Gross KG, Steinman HK, Rapini RP. *Mohs Surgery: fundamentals and techniques*. St Louis, Mosby, 1999.
44. Rothman GB, Eisele DW. Surgery and radiation therapy for advance disease, in: Miller SJ, Maloney ME. *Cutaneous Oncology. Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Malden, Blackwell Science, 1998: 553-7.
45. Grekin RC, Salmon PJM. Surgical management of local disease, in: Miller SJ, Maloney ME. *Cutaneous Oncology. Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Malden, Blackwell Science, 1998: 506-17.
46. Kuflik EG. Cryosurgery. in: Miller SJ, Maloney ME. *Cutaneous Oncology. Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Malden, Blackwell Science, 1998: 518-525.
47. Triantafyllos JT, Abrams RA,. Radiation Therapy, in: Miller SJ, Maloney ME. *Cutaneous Oncology. Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Malden, Blackwell Science, 1998: 526-533.
48. Goette DK. Topical chemotherapy with 5- fluorouracil. A review. *J Am Acad Dermatol*. 1981; 4: 633-636.
49. Soler-AM; Warloe-T; Tausjo-J; Berner-A. Photodynamic therapy by topical aminolevulinic acid, dimethylsulphoxide and curettage in nodular basal cell carcinoma: a one-year follow-up study. *Acta-Derm-Venereol*. 1999; 79: 204-6.
50. Palungwachira P, Palungwachira P, Ogawa H. Treatment of multiple lesions of Bowen's Disease and squamous cell carcinoma with topical Imiquimod. *J Dermatol*. 2005; 32: 1005-9.
51. Ratner D. Keratoacanthoma. *Skinmed*. 2004; 3: 45-6.
52. Annest N, VanBeek MJ, Arpey C, Whitaker D. Intralesional methotrexate treatment for keratoacanthoma tumors: a retrospective study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: 989-93.
53. Frankel DH, Hanusa BH, Zitelli JA. New primary nonmelanoma skin cancer in patients with a history of squamous cell carcinoma of the skin: implications and recommendations for follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26: 720-6.
54. Robinson JK. Follow-up and prevention, in: Miller SJ, Maloney ME. *Cutaneous Oncology. Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Malden, Blackwell Science, 1998: 695-8.
55. Darlington S, Williams G, Neale R, et al. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and betacarotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol*. 2003;139: 451-5.
56. Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 354:723-9.
57. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993; 329:1147-51.