

Uso de imágenes preoperatorias para la optimización del diagnóstico y tratamiento del carcinoma escamoso cutáneo de alto riesgo

Preoperative imaging for enhanced diagnosis and treatment in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma

Josep María MARTÍ AYATS*, Alba SOBRINO CASORRÁN**, Mírela NISTOR**
Carmen PÁEZ ORDOÑO**, Álvaro BERNAL MARTÍNEZ*



Martí Ayats J.M.

Resumen

Introducción y objetivo. El carcinoma escamoso cutáneo (CEC) es una neoplasia de buen pronóstico con una supervivencia a los 5 años superior al 90%. A pesar de esto, puede metastatizar y ser potencialmente mortal en pacientes con factores de riesgo. Según la presencia de estos factores, podemos clasificarlo en CEC de bajo riesgo (CECBR) y CEC de alto riesgo (CECAR) atendiendo a la probabilidad de recurrencia y metástasis.

Hasta la fecha, y según el conocimiento disponible, no existe un consenso claro sobre el momento más adecuado para realizar estudios preoperatorios orientados a detectar enfermedad metastásica en este tipo de tumores.

El objetivo del presente trabajo es desarrollar un árbol de decisiones que guíe la indicación de pruebas de imagen preoperatorias (PIP) para el diagnóstico temprano de metástasis en pacientes con CECAR.

Material y método. Se incluyeron 569 pacientes con CECAR tratados en nuestro Servicio de Cirugía Plástica desde 2012 hasta diciembre de 2017. Se analizaron los diferentes factores de CECAR descritos por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para reconocer su influencia en el desarrollo de metástasis y se desarrolló un árbol de decisión para estimar la utilidad de las PIP en función de los factores de riesgo preoperatorios.

Resultados. El crecimiento rápido del tumor (CR) y la presencia de invasión perineural, vascular o linfática (IPVL) se identificaron como factores independientes asociados al desarrollo de metástasis. El tamaño tumoral ≥ 2 cm se asoció significativamente con CR e IPVL. Las PIP mostraron una sensibilidad del 73.3% y una especificidad del 98.3%. El modelo de decisión indicó que los pacientes con tumores de ≥ 2 cm y crecimiento rápido serían los principales candidatos a beneficiarse de una evaluación radiológica preoperatoria.

Conclusiones. Este estudio propone un modelo de estratificación que puede ayudar a optimizar el uso de PIP en pacientes con CECAR. La incorporación del crecimiento rápido como variable clínica aporta valor predictivo adicional y podría guiar decisiones en entornos con recursos limitados. Se necesitan estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos y su aplicabilidad clínica.

Abstract

Background and objective. Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is a neoplasm with a generally good prognosis, showing a 5-year survival rate greater than 90%. Despite this, cSCC can metastasize and become potentially life-threatening in patients with certain risk factors. Based on the presence of these factors, cSCC can be classified into low-risk cSCC (LRcSCC) and high-risk cSCC (HRcSCC), according to the likelihood of recurrence and metastasis.

To date, and to the best of our knowledge, there is no consensus on when to perform preoperative imaging studies to detect potential metastatic disease.

This study aims to develop a decision tree to guide the use of preoperative imaging procedures (PIP) for the early diagnosis of metastatic disease in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma (HRcSCC).

Methods. A total of 569 patients with HRcSCC treated in our Plastic Surgery Department between 2012 and December 2017 were included. The various HRcSCC risk factors described by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) were analyzed to assess their influence on the development of metastases, and a decision tree was developed to estimate the utility of PIP based on preoperative risk factors.

Results. Rapid tumor growth (RTG) and the presence of perineural, vascular, or lymphatic invasion (PVLI) were identified as independent factors associated with the development of metastases. Tumor size ≥ 2 cm was significantly associated with both RTG and PVLI. PIP showed a sensitivity of 73.3% and a specificity of 98.3%. The decision model indicated that patients with tumors ≥ 2 cm and exhibiting rapid growth would be the primary candidates to benefit from preoperative radiological evaluation.

Conclusions. This study proposes a stratification model that may help optimize the use of PIP in patients with HRcSCC. The inclusion of rapid growth as a clinical variable provides additional predictive value and could guide decision-making in resource-limited settings. Prospective studies are needed to confirm these findings and evaluate their clinical applicability.

Palabras clave Carcinoma escamoso cutáneo, Estudios imagen, Carcinoma cutáneo alto riesgo.

Nivel de evidencia científica 4b Diagnóstico
Recibido (esta versión) 23 septiembre / 2025
Aceptado 7 noviembre / 2025

Key words Cutaneous squamous cell carcinoma, Imaging study, High risk cutaneous carcinoma.

Level of evidence 4b Diagnostic
Received (this version) September 23 / 2025
Accepted November 7 / 2025

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún interés financiero relacionado con el contenido de este artículo.
Financiación: No hubo fuentes externas de financiación para este trabajo.

* Cirujano plástico, Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

** Médico Interno Residente, Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.



Introducción

El carcinoma escamoso cutáneo (CEC) es el segundo tumor de piel no melanoma más frecuente; representa el 20% de los tumores de piel y su incidencia va en aumento.⁽¹⁻³⁾ En los Estados Unidos se diagnostican más de 5.4 millones de casos al año y la incidencia del CEC experimentó un aumento del 100% entre 1992 y 2012.⁽⁴⁾ En Europa, la incidencia varía ampliamente;⁽⁵⁾ en España, se reportan 38.16 casos por cada 10.000 personas al año.⁽⁶⁾ A pesar de su alta frecuencia, el CEC no está adecuadamente registrado en los registros oncológicos nacionales, lo que limita la comprensión del impacto real de la enfermedad.⁽⁷⁾ Las localizaciones más comunes para este tipo de cáncer son la cara, las orejas, el dorso de las manos y los antebrazos.⁽⁸⁾

El CEC tiene un buen pronóstico, con tasas de supervivencia a los 5 años superiores al 90%. Sin embargo, puede causar destrucción local y, en el 4% de los casos, puede desarrollar metástasis, con tasas de recurrencia que oscilan entre el 3% y el 5%.^(9,10) La presencia de metástasis disminuye drásticamente la supervivencia a los 5 años, reduciéndola al 37.7%.⁽¹¹⁾

En la actualidad no existe consenso sobre los criterios de riesgo para el desarrollo de metástasis de CEC. Las directrices del *American Joint Committee On Cancer* (AJCC) estratifican los tumores mediante una clasificación TNM clásica, la cual tiene una utilidad clínica limitada para el manejo del CEC.^(12,13) La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) categoriza el CEC en alto o bajo riesgo basándose en la probabilidad de recurrencia o metástasis en función de diversos factores.⁽⁸⁾ Esta clasificación es ampliamente aceptada ya que permite simplificar la clasificación de los CEC.^(8,12) El CEC de alto riesgo (CECAR) se asocia con una mayor probabilidad de recurrencia y diseminación metastásica.⁽¹⁴⁾ Sin embargo, no existe consenso sobre qué factores juegan un papel más determinante. Factores como el tamaño >2cm, la infiltración de tejido subcutáneo, la invasión perineural, la mala diferenciación celular y la localización en cabeza y cuello se han propuesto como de alto riesgo.^(5,15,16)

Las pruebas de imagen son fundamentales en el diagnóstico precoz de las metástasis del CEC, incluso antes de que estas sean detectables clínicamente. No obstante, no hay consenso sobre cuándo y a qué pacientes debe someterse a estas pruebas.⁽⁷⁾ Tampoco existe una recomendación definitiva sobre la mejor modalidad de prueba de imagen, aunque se sugieren la tomografía computarizada (TC) y la ecografía (US) como pruebas de referencia.^(8,17-19)

El objetivo de este estudio es analizar los factores de riesgo definidos por la NCCN y determinar qué varia-

bles preoperatorias pueden identificar mejor a los pacientes con CECAR que se beneficiarían de las pruebas de imagen preoperatorias (PIP) para la detección precoz de metástasis.

Material y método

Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo, incluyendo todos los pacientes diagnosticados de CECAR según criterios de la NCCN y tratados entre enero de 2012 y diciembre de 2017 en el Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España. Para ser clasificados como tumores de alto grado por la NCCN, los tumores deben presentar al menos una de las siguientes características:

- Tumor en cara (excepto mejillas y frente) sin importar su tamaño.
- Tumor en mejillas, frente, cuero cabelludo, cuello y pretibial con un tamaño ≥ 1 cm.
- Tumor ≥ 2 cm en cualquier localización.
- Límites de la lesión mal definidos.
- Tumor recurrente.
- Inmunosupresión.
- Antecedente de radioterapia o inflamación crónica en la zona.
- Crecimiento rápido.
- Síntomas neurológicos.
- Mala diferenciación celular.
- Subtipo histológico acantolítico, adenoescamoso, desmoplásico o metaplásico.
- Índice de Breslow >6 o índice de Clark >4.
- Invasión perineural, vascular o linfática.

Los datos recopilados incluyeron datos demográficos de los pacientes (sexo y edad), antecedentes médicos, características tumorales (tamaño, índice de Breslow, índice de Clark, grado de diferenciación, invasión perineural, vascular y linfática (IPVL)), localización del tumor y tiempo de crecimiento tumoral. Este último se clasificó como crecimiento rápido (CR) cuando el paciente observó cambios en la lesión durante las últimas 6 semanas (≤ 6 semanas), o como crecimiento lento (CL) si no se observaron cambios en ese periodo de tiempo. También se recopiló información sobre los resultados del seguimiento, incluida la aparición de metástasis, las pruebas de imagen realizadas (tipo de prueba realizada y fecha de la prueba) y la supervivencia del paciente.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS®. Se realizaron análisis descriptivos, análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y se aplicaron pruebas de Chi-cuadrado y regresión logística

para evaluar la significancia estadística de los factores de riesgo.

Se calcularon la sensibilidad y especificidad de las pruebas de imagen preoperatorias (PIP) para la detección de metástasis. Finalmente, a partir de los datos obtenidos, se elaboró un diagrama de influencia y un árbol de decisión utilizando el software Elvira® con el fin de optimizar la toma de decisiones clínicas respecto a la realización de pruebas de imagen en pacientes con CECAR.

Resultados

Resumimos los resultados del estudio descriptivo en la Tabla I. Se incluyeron 569 pacientes con el diagnóstico de CECAR. De ellos, el 73.1% (416) eran hombres

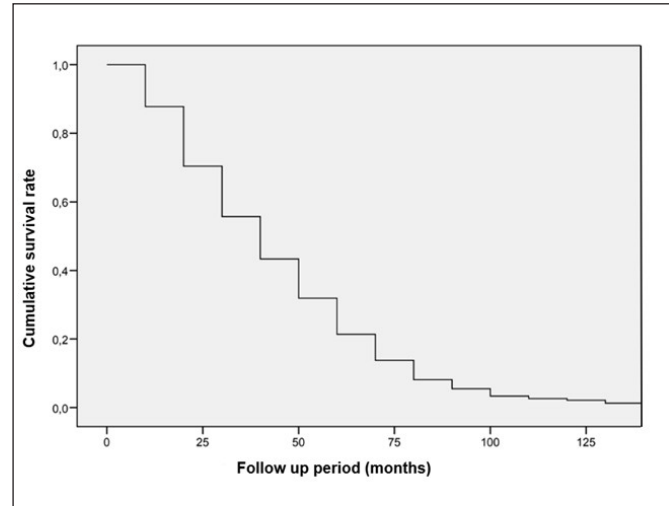


Figura 1. Estudio de supervivencia

Tabla I. Estudio descriptivo

Edad media (N=569)	80.71 años $\pm$ 9.3
Inmunosupresión (N=187)	
Sí	12.1% (n=23)
No	87.9%
Ubicación (N=569)	
Pabellón auricular	13% (n=74)
Labio	10.7% (n=61)
Frontal	13.6% (n=77)
Temporal	11.1% (n=63)
Nariz	9.2% (n=52)
Mejilla	15.5% (n=88)
Párpado	2.3% (n=13)
Cuero cabelludo	15% (n=85)
Otro	9.8% (n=56)
Ubicación según la clasificación de riesgo de la NCCN (N=569)	
Riesgo Bajo (L)	1.6% (n=11)
Riesgo Medio (M)	38.5% (n=220)
Riesgo Alto (H)	59% (n= 338)
Diámetro medio del tumor (N=564)	20,85 mm $\pm$ 14.5
Índice de Breslow medio (N=137)	5,05 mm $\pm$ 4.8
Índice de Clark (N=409)	
No invasivo (<V)	48.2% (n=197)
Invasivo (>V)	51.8% (n=212)
Infiltración perineural, linfática o vascular (N=292)	
Sí	9% (n= 26)
No	91% (n=266)
Grado de diferenciación (N=486)	
Alto/Medio	88.9% (n=432)
Bajo	11.1% (n= 54)
Tiempo medio de evolución (N=243)	20.07 semanas $\pm$ 35.5
Crecimiento rápido (≤ 6 semanas) (N=243)	
Sí	19.8% (n=48)
No	80.2% (n=195)
Resultados de pruebas de imagen (N=136)	
Positivo	13.9% (n=19)
Negativo	86.1% (n=117)
Metástasis (n=569)	
Sí	5% (n=29)
No	95% (n=541)
Exitus (N=569)	
Sí	56.8% (n=323)
No	43.2% (n=246)
Tiempo medio de seguimiento (N=565)	30.98 meses $\pm$ 30.8

y el 26.9% (153) mujeres. La edad media fue de 80.71 años.

El tamaño tumoral promedio fue de 20.8 mm (entre 1 y 90 mm), con un índice de Breslow promedio de 5.08 mm (entre 0 y 20 mm), y el 51.8% (n=212) presentó índice de Clark de V. Los tumores localizados en áreas de alto riesgo estuvieron presentes en el 59.9% (n=338) de los pacientes. Se documentó la presencia de IPLV en 288 pacientes, siendo positiva en 26 de ellos (9%).

El tiempo medio de evolución de las lesiones fue de 20.07 semanas, con una mediana de 6 semanas (de 0 a 284 semanas). El seguimiento medio fue de 31 meses (de 0 a 135 meses). Durante el seguimiento, fallecieron 323 pacientes (56.8%), de los cuales el 7.7% (n=25) fallecieron por causas directamente atribuibles al CEC. Se identificaron metástasis en 29 pacientes (5%), de los cuales 25 fallecieron durante el seguimiento (86.2%), aunque solo la mitad de estas muertes se debieron directamente a la enfermedad metastásica; el resto de los fallecimientos se atribuyó a otras patologías no relacionadas con el CEC. El análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier mostró una mediana de supervivencia de 34.6 meses desde la cirugía hasta la última revisión o fallecimiento (Fig. 1).

En el análisis estadístico, se evaluó la influencia de diferentes factores de riesgo de NCCN para el desarrollo de metástasis en pacientes con CECAR. Las varia-

bles que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante fueron CR (p=0.003) y profundidad tumoral (índice de Breslow >6 mm y/o índice de Clark de V) (p<0.001). En el análisis multivariante, solo el CR (p=0.044) y el IPLV (p=0.015) fueron significativos como factores de riesgo para metástasis (Tabla II).

A continuación, se evaluaron factores prequirúrgicos relacionados con la presencia de metástasis para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de las pruebas de imagen (PIP). Se analizaron el crecimiento tumoral rápido (CR), el tamaño del tumor, la localización, la edad del paciente y la inmunosupresión. Aunque la IPVL fue un factor estadísticamente relevante, no puede determinarse antes de la extirpación del tumor. No obstante, se observó una asociación significativa entre IPVL y tamaño tumoral (p<0.001), así como entre tamaño y CR (p<0.001). Estos resultados permitieron el desarrollo del diagrama de influencias (Fig. 2).

La sensibilidad y especificidad de las PIP en nuestro centro fueron del 73.3% y del 98.3%, respectivamente. Con estos datos se construyó un árbol de decisión (Fig. 3), y se calculó la utilidad (U), definida como la probabilidad de detectar o descartar metástasis mediante la realización de la prueba.

Según este análisis, las PIP son más útiles en pacientes con tumores ≥ 2 cm o con CR, siendo especialmente beneficiosas en aquellos con ambas características.

Tabla II. Estudio analítico de factores de riesgo y metástasis

Variables	Análisis univariante	Análisis multivariante			
	p	β	Odds ratio	p	IC del 95%
Edad					
≤85 años	0.878	0.081	1.084	0.295	0.93-1.26
>85 años					
Inmunosupresión					
No	0.874	-21.16	0	0.998	0-.
Sí					
Clasificación de riesgo de CCN: tamaño/ubicación					
No	0.390	-1.087	0.337	1	0-.
Sí					
Infiltración perineural, linfática o vascular					
No	0.118	4.676	107.303	0.015	2.52-4.557.59
Sí					
Grado de diferenciación					
Alto/Medio	0.374	-1.197	0.302	0.302	0.03-35.36
Bajo					
Profundidad (Índice de Breslow >6 mm/Clark V)					
No	<0.001	18.59	118.417.928,29	0.996	0-.
Sí					
Crecimiento rápido (≤6 semanas)					
No	0.003	2.453	11.63	0.044	1.07-126.78
Sí					

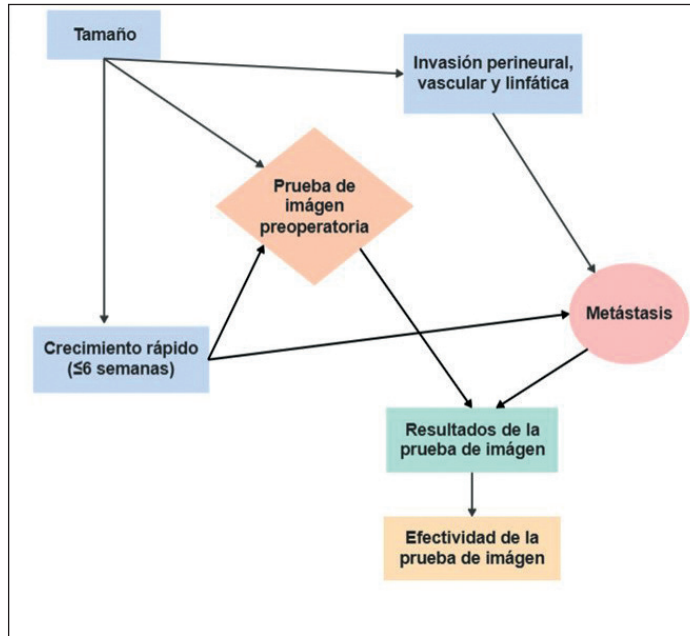


Figura 2. Diagrama de influencia

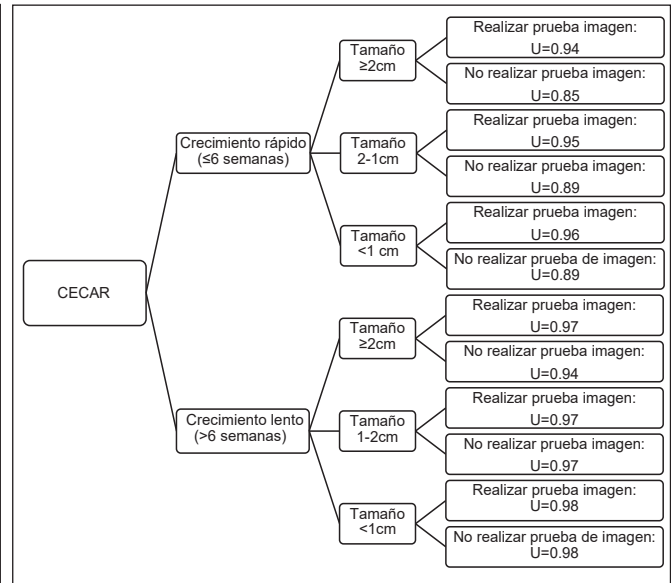


Figura 3. Árbol de decisión. Los resultados cercanos a 1 indican que la acción realizada tiene un mayor impacto que los resultados cercanos a 0. En los casos en que tomar la acción tenga el mismo impacto que no tomarla, la acción no será útil, ya que no resultaría en ningún beneficio neto.

*CECAR: Carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo

Discusión

Nuestro estudio presenta una cohorte de 569 pacientes tratados en un Servicio de Cirugía plástica de un hospital de tercer nivel español con una población de aproximadamente 2 millones de habitantes. La muestra tiene un tamaño comparable al de estudios similares.^(11,16) La edad media en nuestra serie fue de 80.7 años, siendo superior a los 73-74 años observados en las series revisadas,^(11,18,20) probablemente relacionada con la alta esperanza de vida en nuestro medio, actualmente entre 81-86 años.

La inmunosupresión es un factor de alto riesgo bien conocido para el desarrollo de CEC, con una prevalencia que varía entre el 5% y el 18% según las series.^(18,20) En nuestro estudio observamos una incidencia de inmunosupresión del 12.1%. El 60% de los tumores de nuestra muestra se encontraban en áreas de alto riesgo, siendo las mejillas y el cuero cabelludo las localizaciones más frecuentes. Estos resultados son similares a los publicados en otros estudios, que también identificaron las orejas y las extremidades como ubicaciones comunes para estos tumores.⁽²¹⁾ En nuestra muestra los tumores en extremidades y tronco representaron un porcentaje mínimo (9.8%), ya que se requería un tamaño mayor de 2 cm para ser considerados como tumores de alto riesgo según la clasificación de la NCCN.

En cuanto a las características histopatológicas, los tumores de nuestra muestra presentaron un tamaño medio de 2.08cm y un índice de Breslow de 5.05 mm, frente a los 1.5 mm y 3-3.7 mm observados en las series revisadas.^(11,18) La presencia de IPLV observada fue del 9%. En contraste, Haisma y col. analizaron por separado la invasión peri-

neural y la invasión linfática, con tasas del 11.6 y el 2%, respectivamente.⁽¹¹⁾ Por último, la proporción de casos con baja diferenciación celular (11.1%) presentó una cifra similar a la reportada en otras series.^(11,18)

La mediana de supervivencia fue de 34.6 meses. El 5% desarrolló metástasis y solo la mitad de ellos murió por esta causa. A pesar de que la muestra de nuestro estudio presentó una edad media más alta y características histopatológicas pronósticas más adversas en comparación con la literatura existente, observamos un porcentaje de metástasis similar o incluso menor en comparación con otros estudios.^(11,18,22)

Los criterios de alto riesgo del CEC siguen sin estar claramente definidos. La NCCN publicó las directrices con los criterios de alto riesgo más ampliamente aceptados para el CEC.⁽⁸⁾ En nuestro análisis univariante se observó que el CR y la profundidad de invasión eran factores de riesgo para la generación de metástasis, pero solo el CR y la IPLV fueron estadísticamente significativos en el análisis multivariante. El análisis posterior de las variables preoperatorias permitió establecer que el tamaño de la lesión se relaciona con el IPLV y el CR. Agnieszka y col. ya establecieron que el tamaño, la localización, la mala diferenciación y la invasión perineural eran factores de mal pronóstico,⁽¹⁵⁾ resultados posteriormente respaldados por otros estudios,^(9,11) pero ninguna de las publicaciones revisadas evaluó el tiempo de evolución como factor de riesgo. La NCCN no define cuándo un tumor presenta un crecimiento rápido o lento; en nuestro estudio hemos escogido las 6 semanas como punto de corte para la variable por tratarse de la mediana

de la variable de tiempo de desarrollo. Esta variable es difícil de evaluar, ya que los pacientes a menudo tienen dificultades para recordar cuándo notaron por primera vez cambios en la lesión. Aquellos pacientes con tumores de rápido desarrollo pueden tener una memoria más clara del tiempo de evolución, ya que pueden estar más atentos a su crecimiento.

Hasta donde conocemos, no existe consenso sobre cuándo realizar estudios radiológicos preoperatorios en pacientes con CECAR.^(8,12,23) Dada la alta prevalencia de esta enfermedad, el árbol de decisión que proponemos puede ser útil para optimizar recursos e identificar a los pacientes con mayor beneficio potencial.

En nuestra cohorte, el tamaño medio del tumor fue de 2.08 cm. De acuerdo con los hallazgos derivados del árbol de decisión, una proporción considerable de estos pacientes serían candidatos a la realización de pruebas de imagen preoperatorias (PIP), lo que supondría un incremento relevante en la carga asistencial de los servicios de radiología. Ante esta situación, es esencial implementar criterios de priorización que permitan enfocar los recursos hacia los casos con mayor beneficio clínico esperado. Nuestra propuesta sugiere que los pacientes con tumores de crecimiento rápido (CR) y un diámetro igual o superior a 2 cm, constituyen el subgrupo con mayor probabilidad de desarrollar metástasis y, por tanto, deben considerarse como prioritarios para la realización de PIP. Esta estrategia, basada en la diferencia de utilidad entre realizar o no la prueba, contribuiría tanto a una detección más temprana de la enfermedad diseminada como a una planificación quirúrgica más adecuada, mejorando potencialmente el pronóstico clínico global.

El estudio realizado es de carácter retrospectivo, con todas las limitaciones y sesgos que ello conlleva, por lo que somos conscientes de que se necesitan estudios prospectivos, de mayor tamaño y multicéntricos para validar la aplicabilidad de sus resultados.

Conclusiones

En la actualidad, creemos que hay una falta de protocolos claros para el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento de los pacientes con carcinoma cutáneo de células escamosas de alto riesgo. Nuestro estudio sugiere que la realización de pruebas de imagen preoperatorias en pacientes con tumores de crecimiento rápido y un diámetro ≥ 2 cm puede contribuir al diagnóstico temprano de metástasis mejorando potencialmente los resultados del tratamiento, y consideramos además que nuestra principal aportación es la creación de un árbol de toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas que facilita esta tarea.

Dirección del autor

Dr. Josep Maria Martí Ayats

Correo electrónico: josepmaria.marti@salud.madrid.org

Bibliografía

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1069-1080.
2. Stern RS. Prevalence of a history of skin cancer in 2007: Results of an incidence-based model. *Arch Dermatol*. 2010;146(3):279-282.
3. 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(6):957-966.
4. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the us population, 2012. *JAMA Dermatology*. 2015;151(10):1081-1086.
5. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):237-247.
6. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(4):318-328.
7. Bander TS, Nehal KS, Lee EH. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Updates in Staging and Management. *Dermatol Clin*. 2019;37(3):241-251.
8. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Baumann BC, et al. NCCN Guidelines® Insights: Squamous Cell Skin Cancer, Version 1.2024: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 2023 Nov 9.
9. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: A 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatology*. 2013;149(5):541-547.
10. Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, Smith N, Klein RQ, Schmults CD. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review of outcomes. *Dermatologic Surg*. 2009;35(4):574-584.
11. Haisma MS, Plaat BEC, Bijl HP, Roodenburg JLN, Dierckx GFH, Romeijn TR, et al. Multivariate analysis of potential risk factors for lymph node metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):722-730.
12. Alam M, Armstrong A, Baum C, Bordeaux JS, Brown M, Busam KJ, et al. Guidelines of Care for the Management of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *J. Am. Academy of Dermatology*. 2018;78, 560-578.
13. Stanganelli I, Spagnolo F, Argenziano G, Ascierio PA, Bassetto F, Bossi P, et al. The Multidisciplinary Management of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Comprehensive Review and Clinical Recommendations by a Panel of Experts. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 1;14(2):377.
14. Skulsky SL, O'Sullivan B, McArdle O, Leader M, Roche M, Conlon PJ, et al. Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the American Joint Committee on Cancer and NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *Head Neck*. 2017;39(3):578-594.
15. Agnieszka K. Thompson, MD, Benjamin F. Kelley, MD, Larry J. Prokop, MLS, M. Hassan Murad, MD, MPH, and Christian L. Baum M. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Outcomes: Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2016;152(4):419-428.

16. **Tam S, Yao CMK, Amit M, Gajera M, Luo X, Treistman R, et al.** Association of Immunosuppression with Outcomes of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *JAMA Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2020;146(2):128-135.
17. **Que SKT, Zwald FO, Schmults CD.** Cutaneous squamous cell carcinoma: Management of advanced and high-stage tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):249-261.
18. **Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al.** Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2008;9(8):713-720.
19. **MacFarlane D, Shah K, Wysong A, Wortsman X, Humphreys TR.** The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer: Diagnostic modalities and applications. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):579-588.
20. **Schmidt C, Hons M, Martin JM, Res D, Khoo E, Plank A, et al.** Outcomes of nodal metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated in a regional center. *Head Neck.* 2015; 7(12):1808-1815.
21. **Nelson TG, Ashton RE.** Low incidence of metastasis and recurrence from cutaneous squamous cell carcinoma found in a UK population: Do we need to adjust our thinking on this rare but potentially fatal event? *J Surg Oncol.* 2017;116(6):783-788.
22. **Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, Hwang WT, Gelfand JM, Whalen FM, et al.** Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatology.* 2013;149(4):402-410.
23. **Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al.** European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer.* 2020;128:60-82.

