COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO D SALAMANCA

VNiVERSiDAD D SALAMANCA
CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

TRABAJO FIN DE GRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

LIMITACIONES A LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL CARCINOMA ESCAMOSO CUTÁNEO CON FACTORES CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS

ALUMNO: DIEGO LÓPEZ DÍAZ

TUTOR: DR. JAVIER CAÑUETO ÁLVAREZ

CONVOCATORIA MAYO/ AÑO:2024

LOPEZ DIAZ DIEGO - 44442322C

Firmado digitalmente por LOPEZ DIAZ DIEGO - 44442322C
Fecha: 2024.05.14 09:59:32 +02'00'

Salamanca, mayo de 2024

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN ..... *- 7 -*

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS ..... **- 8 -**

2. MATERIAL, MÉTODOS Y PACIENTES ..... *- 9 -*

a. Pacientes y variables ..... **- 9 -**

b. Análisis estadístico ..... **- 10 -**

3. RESULTADOS ..... *- 11 -*

a. Descripción de la cohorte ..... **- 11 -**

b. Establecimiento del estadio T, utilizando el sistema de clasificación de 8FR ..... **- 11 -**

c. Eventos según el estadio T e indicidencia acumulada a los 5 años de los sistemas de estadificación ..... **- 13 -**

4. DISCUSION ..... *- 20 -*

5. CONCLUSIONES ..... *- 23 -*

6. BIBLIOGRAFÍA ..... *- 24 -*

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AJCC8: *American Jointt Committee on Cancer OCTAVA EDICIÓN*

BWH: *Brigham and Women`s Hospital*

CEC: Cáncer escamoso cutáneo

FR: Factores de riesgo

HR: Hazard ratio

MD: Metástasis a distancia

MEE: Muerte específica por enfermedad

MG: Metástasis Ganglionar

RL: Recurrencia local

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

RESUMEN

Introducción: El carcinoma escamoso cutáneo (CEC) es el segundo tumor más frecuente en humanos y se le atribuyen un número de muertes significativo. Los sistemas de estadificación actuales no tienen en cuenta ciertos factores pronósticos que podrían mejorar de forma significativa la clasificación de estos pacientes. Un metaanálisis reciente identificó ocho factores que son relevantes en el pronóstico de estos pacientes.

Objetivos: En este estudio nos propusimos en primer lugar definir un sistema de estadificación basado en los ocho factores obtenidos más relevantes identificados, y el segundo es compararlo con los sistemas de estadificación más comúnmente utilizados y que son el de la AJCC8 y el de BWH.

Material y métodos: Utilizamos una cohorte retrospectiva de 778 tumores primarios en 697 pacientes del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca recogida entre los años 2010 y 2019 y de la que actualizamos los datos de seguimiento a 10 de enero del 2024. Los criterios de inclusión en dicho estudio han sido un diámetro tumoral ≥2cm, localización de alto riesgo en cabeza y cuello, espesor tumoral >6 mm, invasión perineural, pobre grado de diferenciación, invasión linfovascular, invasión más allá del tejido celular subcutáneo, desmoplasia, fenómeno de gemación tumoral (*budding*), inmunodepresión y enfermedad microscópica residual después de la cirugía. Calculamos la incidencia acumulada a 5 años para los diferentes eventos de mal pronóstico (recaída local, metástasis ganglionar, metástasis a distancia y muerte específica por enfermedad) utilizando el método de Fine-Gray para el análisis de riesgos competitivos, tanto para el sistema de 8FR, como para el de la AJCC8 y el BWH. Además, también se explora la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, precisión e índice C de Harrell en los tres sistemas.

Resultados: El pronóstico fue cada vez peor a medida que se incrementaba el estadio T de los tumores, más pronunciados para los sistemas de 8FR y BWH, que para el de la AJCC8. El índice C fue superior para los sistemas de 8FR y BWH con respecto al AJCC8. No obstante, la precisión de los distintos sistemas de estadificación se mantuvo en unos rangos bastantes próximos. Los tumores que acumularon más factores de riesgo tuvieron mayor mortalidad y específicamente el 80% de los tumores que presentaron 7 factores de riesgo fallecieron por la enfermedad.

Conclusiones: Aunque la incorporación de factores de riesgo adicionales puede contribuir a mejorar la estratificación pronóstica del CEC, estamos llegando a nuestro límite en la capacidad de predecir el pronóstico en base a factores clínico e

histopatológicos. No obstante, la acumulación de múltiples factores de riesgo en el mismo tumor debe ser tenida en cuenta más allá de los sistemas de estadificación. De hecho, el 80% de los pacientes con siete factores de riesgo combinados fallecieron por CEC, lo que debería animar a la utilización de regímenes de tratamiento y seguimiento más agresivos en ciertos subgrupos de pacientes.

ABSTRACT

Introduction: Cutaneous squamous cell carcinoma (CCS) is the second most common tumor in humans and a significant number of deaths are attributed to it. Current staging systems do not take into account certain prognostic factors that could significantly improve the classification of these patients. A recent meta-analysis identified eight factors that are relevant to the prognosis of these patients.

Objectives: In this study we first set out to define a staging system based on the eight most relevant factors identified, and the second is to compare it with the most commonly used staging systems, which are the AJCC8 and the BWH.

Material and methods: We used a retrospective cohort of 778 primary tumors in 697 patients from Complejo Universitario Asistencial de Salamanca collected between 2010 and 2019 and for which we updated the follow-up data as of January 10, 2024. The inclusion criteria for this study were tumor diameter ≥2cm, high-risk location in the head and neck, tumor thickness >6mm, perineural invasion, poor differentiation, lymphovascular invasion, invasion beyond the subcutaneous cellular tissue, desmoplasia, tumor budding, immunosuppression and microscopic residual disease after surgery. We calculated the 5-year cumulative incidence for the different poor prognostic events (local relapse, lymph node metastasis, distant metastasis and disease-specific death) using the Fine-Gray method for competitive risk analysis for both the 8FR, AJCC8 and BWH systems. In addition, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, accuracy and Harrell's C-index are also explored for the three systems.

Results: The prognosis was increasingly worse as the T stage of tumors increased, more pronounced for the 8FR and BWH systems, than for the AJCC8. The C-index was higher for the 8FR and BWH systems with respect to AJCC8. However, the accuracy of the different staging systems remained in fairly close ranges. Tumors that accumulated more risk factors had higher mortality and specifically 80% of tumors with 7 risk factors died of the disease.

Conclusions: Although the incorporation of additional risk factors may contribute to improved prognostic stratification of ESCC, we are reaching our limit in our ability to predict prognosis based on clinical and histopathologic factors. Nevertheless, the accumulation of multiple risk factors in the same tumor must be taken into account beyond staging systems. In fact, 80% of patients with seven combined risk factors died of ESCC, which should encourage the use of more aggressive treatment and follow-up regimens in certain subgroups of patients.

1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma escamoso cutáneo (CEC) es el segundo tumor más frecuente en humanos y tiene una incidencia creciente e infraestimada.(1) La edad, el sexo masculino, la exposición a radiación ultravioleta y la inmunosupresión son factores de riesgo implicados en su desarrollo. (2) (3) Al año se diagnostica aproximadamente 1 millón de casos en EE. UU. y presenta una mortalidad global de en torno al 1.5%. Con estos datos, las muertes a él atribuidas se estiman en unas 15000 pacientes/año en EE. UU., lo que supone el doble aproximadamente de las atribuidas al melanoma. (2)

Aunque la mayoría de los tumores tienen un buen comportamiento clínico, algunos pueden evolucionar de manera agresiva. Ser capaces de identificar dichos tumores representa una prioridad, ya que influye en el tratamiento de los pacientes y permite ofrecer un manejo más ajustado en función del riesgo. Los factores de riesgo agrupan y clasifican a los pacientes en función del riesgo en los diferentes sistemas de estadificación. Un sistema de estratificación ideal debe ser distintivo (mostrar pronósticos diferentes entre los distintos estadios), homogéneo (el pronóstico debe ser similar entre los tumores del mismo estadio) y "monótono" (el pronóstico empeora al aumentar el estadio). (4)

Durante esta última década, se han realizado varias propuestas con la finalidad de mejorar la clasificación pronóstica de los pacientes con CEC. El sistema de estadificación del Hospital de Brigham and Women (BWH) se ha convertido en un estándar en el manejo para muchos dermatólogos.(5) En 2017 surgió la octava edición del sistema de estadificación del *American Jointt Committee on Cancer* (AJCC) e incorporó modificaciones relevantes en el cáncer cutáneo.(6) (7) Ambos sistemas son los más frecuentemente empleados en práctica clínica, pero sigue siendo necesario mejorar la clasificación pronóstica de estos tumores, especialmente en los casos de alto riesgo.

	AJCC	**BWH**
T1	< 2cm ∅	0FR
T2	≥2cm ∅ y < 4cm	
T2a		1FR
T2b		2-3FR
T3	≥4cm ∅ o mínima invasión ósea, invasión perineural o invasión profunda	≥4FR o invasión ósea
T4a	Invasión de la cortical o medular ósea	

T4b	Invasión cráneo o base del cráneo	

TABLA 1: Estadificación tumoral y factores de riesgo para CEC para cada uno de los sistemas de estadificación del CEC más utilizados (2). Todos los datos se dividen en dos grupos, de bajo riesgo (zona verde) y de alto riesgo (zona roja). El BWH considera los siguientes factores de riesgo para definir el estadio T: diámetro de 2 cm o superior, pobre grado de diferenciación, invasión del tejido celular subcutáneo o invasión perineural de 0.1mm o superior.

Un meta-análisis reciente, ha recogido todos los factores de riesgo identificados hasta la fecha para el carcinoma de células escamosas, y ocho de ellos fueron los que tuvieron un impacto mayor en el pronóstico del tumor. Estos factores son: el tamaño del tumor, invasión del tejido celular subcutáneo, inmunosupresión, invasión linfovascular, invasión perineural, desmoplasia, fenómeno de gemación tumoral (budding) y el pobre grado de diferenciación. (8) Varios de dichos factores de riesgo no han sido considerados en los sistemas de estadificación más empleados, y es posible que puedan contribuir a clasificar mejor a los pacientes. Hasta el momento no se ha propuesto un sistema de clasificación basado en todos esos factores de riesgo y pensamos que es posible que incorporar un mayor número de factores pronóstico puede contribuir a mejorar la clasificación de los pacientes con CEC.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Mejorar la clasificación pronóstica del CEC puede contribuir a clasificar mejor a los pacientes y a definir criterios de manejo más adecuados en función de su riesgo de recaída. Los sistemas de estadificación actuales no tienen en cuenta muchos factores pronósticos y en un meta-análisis reciente se establecen ocho factores de riesgo como los más relevantes en el pronóstico del CEC. Nuestro objetivo en este estudio, es desarrollar un sistema de clasificación teniendo en cuenta los ocho factores de riesgo que se identifican como más relevantes en el mencionado meta-análisis (8) y comparar su desempeño con el de los sistemas más populares en la estratificación del riesgo, concretamente el BWH y el AJCC 8 edición.

OBJETIVO PRIMARIO 1: Desarrollar un sistema de clasificación teniendo en cuenta los ocho factores de riesgo que se identifican como más relevantes en el carcinoma escamoso cutáneo.

OBJETIVO PRIMARIO 2: Comparar el desempeño del sistema de estadificación basado en los 8 factores de mal pronóstico más importantes (8FR) con el de los sistemas más populares en la estratificación del riesgo, concretamente el BWH y el AJCC 8 edición.

2. MATERIAL, MÉTODOS Y PACIENTES

a. Pacientes y variables

Hemos evaluado una cohorte de pacientes diagnosticados de cáncer escamoso cutáneo entre 2010 y 2019 en el Hospital Universitario de Salamanca. Dentro de todos estos pacientes, hemos seleccionado aquellos que tenían uno o más factores de riesgo y de mal pronóstico y que se corresponden a: diámetro tumoral mayor de 2 cm, localización de alto riesgo en cabeza y cuello, espesor tumoral mayor de 6mm, invasión perineural, pobre grado de diferenciación, invasión linfovascular, invasión más allá del tejido celular subcutáneo, desmoplasia, gemación tumoral (budding), inmunodepresión y enfermedad microscópica residual después de la cirugía. Con todo esto, hemos obtenido una cohorte retrospectiva de 697 pacientes ha partir de una cohorte retrospectiva inicial de 778 CEC primarios, con un seguimiento durante al menos 5 años, analizando en cada paciente los factores de riesgo obtenidos en el meta-análisis.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Salamanca y siguiendo las recomendaciones STROBE.

Características de los pacientes: edad; sexo; inmunodepresión (receptores de transplante de órgano sólido, leucemia linfática crónica, otras discrasias hematológicas, tratamiento crónico inmunosupresor, VIH, etc)

Rasgos tumorales: localización del tumor primario en cabeza y cuello, diámetro tumoral pre operatorio, espesor tumoral medido con el software OV100 (Olympus™); grado de diferenciación (bien, moderado o pobremente diferenciado); invasión perineural (infiltración nerviosa ≥0.1 mm de diámetro y/o infiltración de nervios localizados más profundos que la dermis); invasión más allá del tejido celular subcutáneo incluyendo invasión muscular y ósea; invasión linfovascular; desmoplasia, que se considera que esta presente cuando 1/3 del estroma tumoral la presenta; gemación tumoral que se considera que esta presente cuando se observan células aisladas y grupos celulares mayores de 5 células en el frente de invasión, y es considerado positivo cuando se observan 5 o más grupos de células. El margen tumoral también es un rasgo a tener en cuenta.

Eventos de mal pronóstico y que son tiempo-dependientes y específicos de la enfermedad: recurrencia local, afectación ganglionar, metástasis a distancia, muerte específica asociada a cáncer epidermoide.

b. Análisis estadístico

La incidencia acumulada fue analizada utilizando el método de regresión proporcional de Fine and Gray, que tiene en cuenta la muerte por otras causas como un riesgo competitivo. En pacientes ancianos es fácil que fallezcan por otras causas y que no de tiempo a que desarrollen eventos por la enfermedad (aunque pudieran hacerlo si llegaran a vivir lo suficiente). Este sistema de análisis considera ese fenómeno para evitar la infraestimación del riesgo en ciertos grupos.

La concordancia entre los distintos sistemas de estadificación del riesgo fue calculada usando el índice C de Harrell, utilizando el sistema SurvMetrics package en R. El índice C de Harrell, nos sirve para calcular la probabilidad de que eligiendo dos pacientes al azar, el que sea clasificado como de mayor riesgo, presente luego peores resultados. Todos estos cálculos han sido utilizados para realizar una clasificación dicotómica, que se corresponde a tumores de bajo riesgo y tumores de alto riesgo (0FR/1-2FR, T1/T2a-BWH, y T1/T2-AJCC8 fueron considerados los estadios de bajo riesgo; 3-4FR/>4FR, T2b/T3-BWH, y T3/T4-AJCC8 fueron considerados los estadios de alto riesgo).

Parámetros de validez interna como sensibilidad, especificidad, y de validez externa como valor predictivo positivo y negativo, así como, precisión, e índice C fueron calculados para las 2 categorías que acabamos de mencionar previamente, con el fin de obtener un recurso para comparar las dos categorías entre sí. El análisis fue llevado a cabo utilizando R boot package. Para el análisis estadístico, fueron empleadas varias R libraries, incluyendo knitr y dplyr para un manejo eficiente de los datos empleados, supervivencia para realizar el análisis de supervivencia, ggplot2 para la representación gráfica, tibble para la estructuración de la información, lubºridate para el manejo de los datos, ggsurvfit para la visualización de las curvas de supervivencia, gtsummary para general tablas resumen, tidycmprsk para la comparación de los riesgos competitivos y condsurv para el análisis condicional de supervivencia.

3. RESULTADOS

a. Descripción de la cohorte

Los datos de la cohorte de pacientes están resumidos en la **Tabla 2.** Nosotros hemos identificado 778 CEC en 697 pacientes. La media de edad fue de 82.2 años, 380 (54.51%) fueron varones, y 16.3% estaban inmunodeprimidos. En general, en torno al 30% de los tumores tuvieron mal pronóstico durante el seguimiento, 29(3.7%) desarrollaron metástasis a distancia y 54 pacientes (6.9%) fallecieron a causa del CEC.

b. Establecimiento del estadio T, utilizando el sistema de clasificación de 8FR

Dado que tenemos 8 FR para ser combinados (diámetro clínico ≥4cm, espesor tumoral >6mm, pobre grado de diferenciación, invasión perineural ≥0.1 mm o nervios profundos, invasión más allá del tejido celular subcutáneo, desmoplasia, gemación tumoral e inmunodepresión), primero observamos como impactaba en el pronóstico la progresiva acumulación de factores de mal pronóstico. Hubo un empeoramiento progresivo en el pronóstico del CEC a medida que se iban acumulando factores de riesgo en el sistema 8FR. Los resultados fueron, 1% de mortalidad para tumores incluidos en el grupo de 0FR, 2.7% con 1FR, 6.1% con 2FR, 15.8% con 3FR, 14.0% con 4FR, 20.8% con 5FR, 50% con 6FR, y 80% si tenían 7FR. Cabe destacar que no había ningún caso que tuviese los 8 FR. Unos resultados similares en cuanto al empeoramiento progresivo de los resultados se identificaron en términos de recurrencia local y de metástasis ganglionar.

Se observó además un cierto solapamiento en las curvas que tenía 1 o 2 factores de riesgo, 3 o 4 FR y más de 4 FR. Con todo esto, establecimos un sistema de clasificación en 4 grupos que corresponden a 0 factores de riesgo (FR), 1-2RF,
3-4RF y >4 FR.

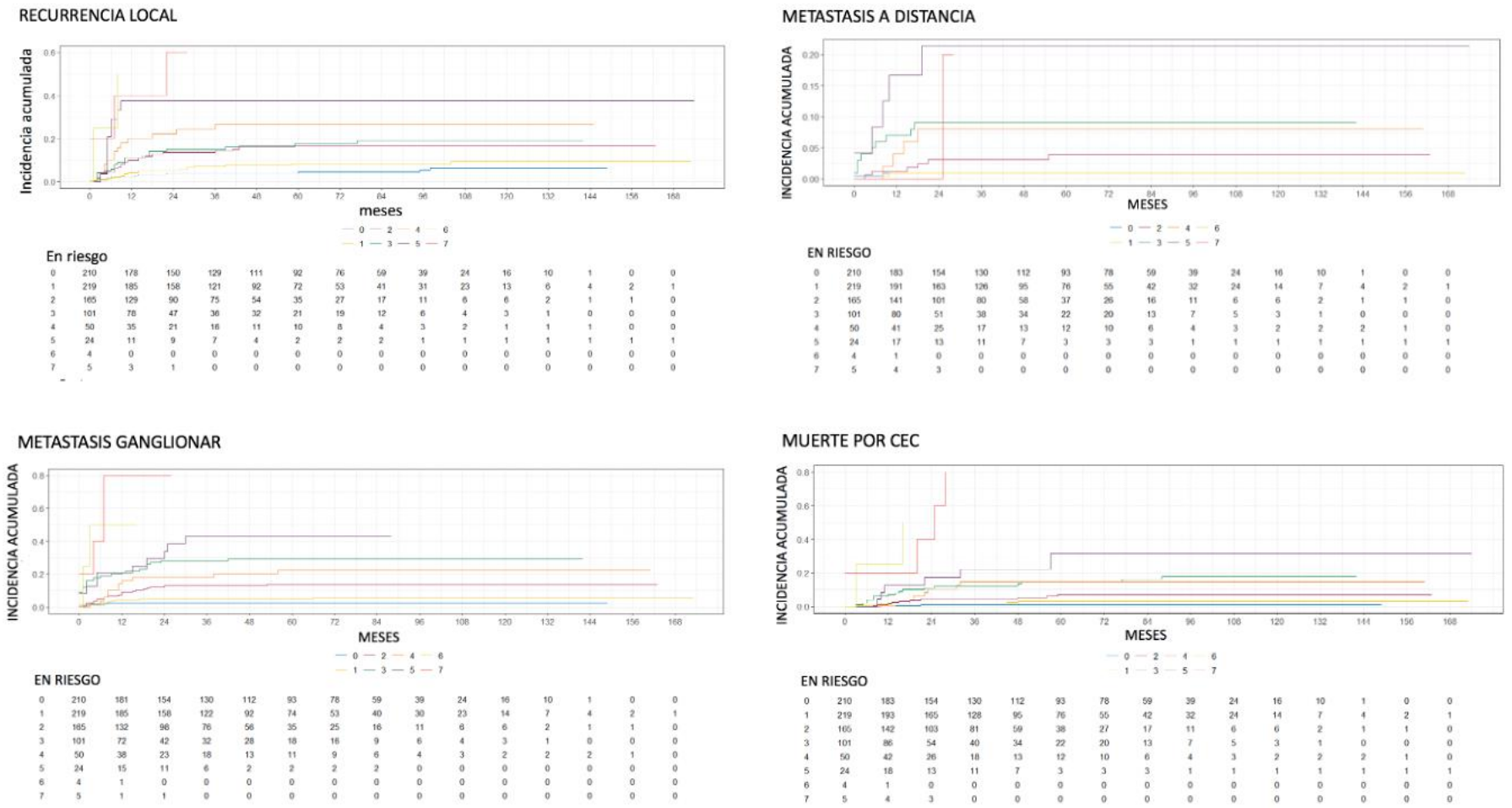

Figura 1: Incidencia acumulada de cada uno de los eventos en función de la presencia de factores de riesgo. Como se puede observar cuanto mayores el número de factores, mayor es la incidencia acumulada. Además, se observa solapamiento de las curvas entre los que presentan 1-2FR, 3-4FR y >4FR.

Utilizando el sistema de 8FR hubo 210 CECs que fueron introducidos en el grupo de 0FR, 384 con 1-2FR, 151 con 3-4 FR y 33 con >4FR. Con el sistema del BWH hubo 333 clasificados como T1-BWH, 238 como T2a-BWH, 390 como T2b-BWH y 27 como T3-BWH. Por último, con el sistema de la AJCC8 hubo 304 CEC definidos como T1-AJCC8, 54 como T2-AJCC8, 407 como T3-AJCC8, y 13 como T4-AJCC8.

			Frecuencia	%
HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE	Media de edad (DS), años		82.22 (10.45)	
	Mediana de edad (IQR), años		84 (11)	
	Sexo, Hombre/Mujer		380/317	
	Immunodepresión	RTO	12	1.7
		TPH	1	0.1
		Neoplasias hematológicas*	64	9.2
		LLC	23	3.3
		Enfermedad inflamatoria crónica	10	1.4
		Tumores sólidos**	4	0.6
RASGOS TUMORALES	Diámetro (DS), mm		19.51 (15.95)	
	Espesor tumoral (DS), mm		6.85 (5.35)	
	Grado de diferenciación	Bien-Moderado	605	77.8
		Pobre	173	22.2
	Gemación tumoral		56	7.2
	Invasión perineural		189	24.3
	Invasión perineural del nervio ≥0.1 mm		95	12.2
	Invasión nerviosa profunda		96	12.3
	Invasión linfovascular		22	2.8
	Invasión del tejido celular subcutáneo		201	25.8
	Invasión muscular		109	14.0
	Invasión ósea		13	1.7
	Localización tumoral	Labio inferior	48	6.2
		Oreja	43	5.5
		Otra localización	687	88.3
	Patrón de Crecimiento	No infiltrativo	646	83.0
		Infiltrativo	132	17.0
	Desmoplasia		57	7.3
ESTADIAJE	8FR	0FR	210	26.9
		1-2FR	384	49.4
		3-4FR	151	19.4
		>4FR	33	4.2
	BWH	T1	333	42.8
		T2a	238	30.6
		T2b	390	50.1
		T3	27	3.5
	AJCC8	T1	304	39.1
		T2	54	6.9
		T3	407	52.3
		T4	13	1.7
RADIOTERAPIA ADYUVANTE	SI		141	18.1
POBRE PRONÓSTICO	Recurrencia local		100	12.9
	Metastasis ganglionar		49	6.3
	Metastasis a distancia		29	3.7
	Muerte específica por enfermedad		54	6.9
	Seguimiento, media (DS), meses		47.43 (36.59)	

Tabla 2. Descripción de la cohorte. DS, desviación estándar; RTO, receptor de transplante de órgano; TPH, transplante de progenitores hematopoyéticos; LLC, leucemia linfática crónica; FR, factores de riesgo; BWH, Brigham and Women's Hospital; AJCC8, American Joint Committee on Cancer, 8th edition; (*) neoplasias hematológicas incluyendo leucemia linfática crónica (n = 23) y otras discrasias sangíneas (n = 41); (**) tumores de órgano sólido excluyendo el cáncer cutáneo no melanoma.

c. Eventos según el estadio T e incidencia acumulada a los 5 años de los sistemas de estadificación

La menor proporción de tumores que desembocaban en un peor pronóstico se observó en los estadios T más bajos. Utilizando el sistema de 8FR, 6.6% de los tumores con 0/1-2FR desarrolló metástasis ganglionares y un 3% falleció a causa de la enfermedad. En cambio, el 30.45% de los tumores con 3-4FR/>4FR usando el mismo sistema desarrollaron metástasis ganglionares y 19.6% fallecieron por CEC.

En lo que respecta al BWH, 6.3% del estadio T1/T2a-BWH desarrolló MG y 2.8% falleció a causa de CEC. En cambio, 28.5% de los T2b/T3- BWH desarrolló MN y 18.4% falleció a cusa CEC. La proporción de estadios altos que tuvieron un mal pronostico acorde con el sistema de clasificación de la AJCC8 fue menor del 20% para todos los eventos posibles (19.0% para MN y 11.4% para muerte específica por enfermedad). De este modo, mientras que el sistema de clasificación de 8FR y el de BWH actuaban de manera similar en términos de "monotonía", el sistema AJCC8 lo hacía algo peor. (**TABLA 3**)

	8FR				BWH				AJCC 8ª EDICIÓN			
	0FR n = 210	**1-2FR n = 384**	**3-4FR n = 151**	**>4FR n = 33**	**T1 n = 333**	**T2a n = 238**	**T2b n = 180**	**T3 n = 27**	**T1 n = 304**	**T2 n = 54**	**T3 n = 407**	**T4 n = 13**
Recurrencia local	11 (5.2)	44 (11.5)	31 (20.5)	14 (42.4)	19 (5.7)	30 (12.6)	41 (22.8)	10 (37)	17 (5.6)	6 (11.1)	75 (18.4)	2 (15.4)
Metastasis ganglionar	5 (2.4)	34 (8.9)	40 (26.5)	16 (48.5)	14 (4.2)	22 (9.2)	47 (26.1)	12 (44.4)	12 (3.9)	3 (5.6)	76 (18.7)	4 (30.8)
Metastasis a distancia	2 (1)	8 (2.1)	13 (8.6)	6 (18.2)	5 (1.5)	5 (2.1)	15 (8.3)	4 (14.8)	5 (1.6)	2 (3.7)	19 (4.7)	3 (23.1)
Muerte específica por enfermedad	2 (1)	16 (4.2)	23 (15.2)	13 (39.4)	5 (1.5)	11 (4.6)	27 (15)	11 (40.7)	6 (2)	N/A	45 (11.1)	3 (23.1)
Supervivencia media (DS)	136.2 (3.1)	133.9 (4.2)	75.9 (6.3)	24 (6.2)	152.3 (3.5)	119.6 (5.4)	81.5 (5.7)	27.6 (8.1)	131.6 (2.9)	114.4 (9.1)	110.9 (4.5)	34.5 (13.8)
	0/1-2FR n = 594		**3-4FR/>4FR n = 184**		**T1/T2a-BWH n = 571**		**T2b/T3-BWH n = 207**		**T1/T2-AJCC8 n = 358**		**T3/T4-AJCC8 n = 420**	
Recurrencia local	55 (9.3)		45 (24.5)		49 (8.6)		51 (24.6)		23 (6.4)		77 (18.3)	
Metastasis ganglionar	39 (6.6)		56 (30.45)		36 (6.3)		59 (28.5)		15 (4.2)		80 (19)	
Metastasis a distancia	10 (1.7)		19 (10.3)		10 (1.8)		19 (9.2)		7 (2)		22 (5.2)	
Muerte específica por enfermedad	18 (3.0)		36 (19.6)		16 (2.8)		38 (18.4)		6 (1.7)		48 (11.4)	
Mediana de supervivencia (IQR)	142.3 (3)		68.3 (5.7)		141.9 (3.2)		75.4 (5.3)		129.9 (2.9)		109.4 (4.4)	

Tabla 3: Proporción de aparición de los distintos eventos en función del estadio T para los diferentes sistemas de estadificación. FR (Factores de riesgo), BWH (Brigham and Women's Hospital), AJCC8 (American Joint Committee on Cancer, 8th edition). En la parte superior de la tabla se encuentran los cuatro grupos de riesgo pertenecientes a cada Sistema de estadificación. En la parte baja de la tabla, se comparan de forma dicotómica en función de si son de bajo riesgo o alto riesgo. Grupo CEC de bajo riesgo (0/1-2FR, T1/T2a-BWH, T1/T2-AJCC8); Grupo CEC de alto riesgo (3-4FR/>4FR, T2b/T3-BWH, T3/T4-AJCC8).

La diferencia entre los distintos estadios con los diferentes sistemas de clasificación muestra un incremento gradual en la proporción de eventos de mal pronóstico a medida que aumenta el estadio en los sistemas de 8FR y BWH. En el caso del sistema AJCC8, este empeoramiento del pronóstico es menos claro algunos eventos evaluados (por ejemplo, el estadio T4-AJCC8 muestra una menor proporción que el T3-AJCC8 en cuanto a la recaída local). Además, la diferencia entre T2-AJCC8 y T3-AJCC8 no es del todo clara para otros eventos, como puede ser la metástasis a distancia.

A pesar de que las curvas con >4FR del sistema 8FR mostro el HR más elevados, la incidencia acumulada de eventos a los 5 años fue similar en el sistema de clasificación BWH y 8FR. La incidencia acumulada a los 5 años para MN del sistema de clasificación BWH fue del 4.5% (2.6-7.2%) para estadio T1-BWH, 9% (5.8-9.1%) para T2a-BWH, 26.9% (20.5-33.3%) para T2b-BWH, y 44.4% (24.9-62.3%) para T3-BWH. La incidencia acumulada a los 5 años para MN del sistema de clasificación 8FR fue 2.4% (0.9-5.3%) para 0FR, 8.6% (6-11.8%) para 1-2FR, 27.7% (20.7-35.1%) para 3-4FR, y 49.4% (30.9-65.4%) para >4FR. En cuanto a la muerte especifica por enfermedad, la incidencia acumulada a los 5 años para el sistema de clasificación BWH fue 1.7% (0.6-3.7%) para T1-BWH, 4.7% (2.4-8.2%) para T2a-BWH, 16.0% (10.8-22.2%) para T2b-BWH, y 43.0% (22.1-62.4%) para T3-BWH. En lo que respecta al sistema de clasificación de 8FR, la muerte específica por enfermedad fue del 1.0% (0.2-3.4%) para 0FR, 4.3% (2.5-6.9%) para 1-2FR, 15.9% (10.3-22.6%) para 3-4FR, y 43.2% (24.7-60.5%) para >4FR. Otros eventos mostraron un patrón similar. El sistema de clasificación de la AJCC8 mostró el mayor solapamiento de las curvas (**Figura 2**, **Tabla 4**).

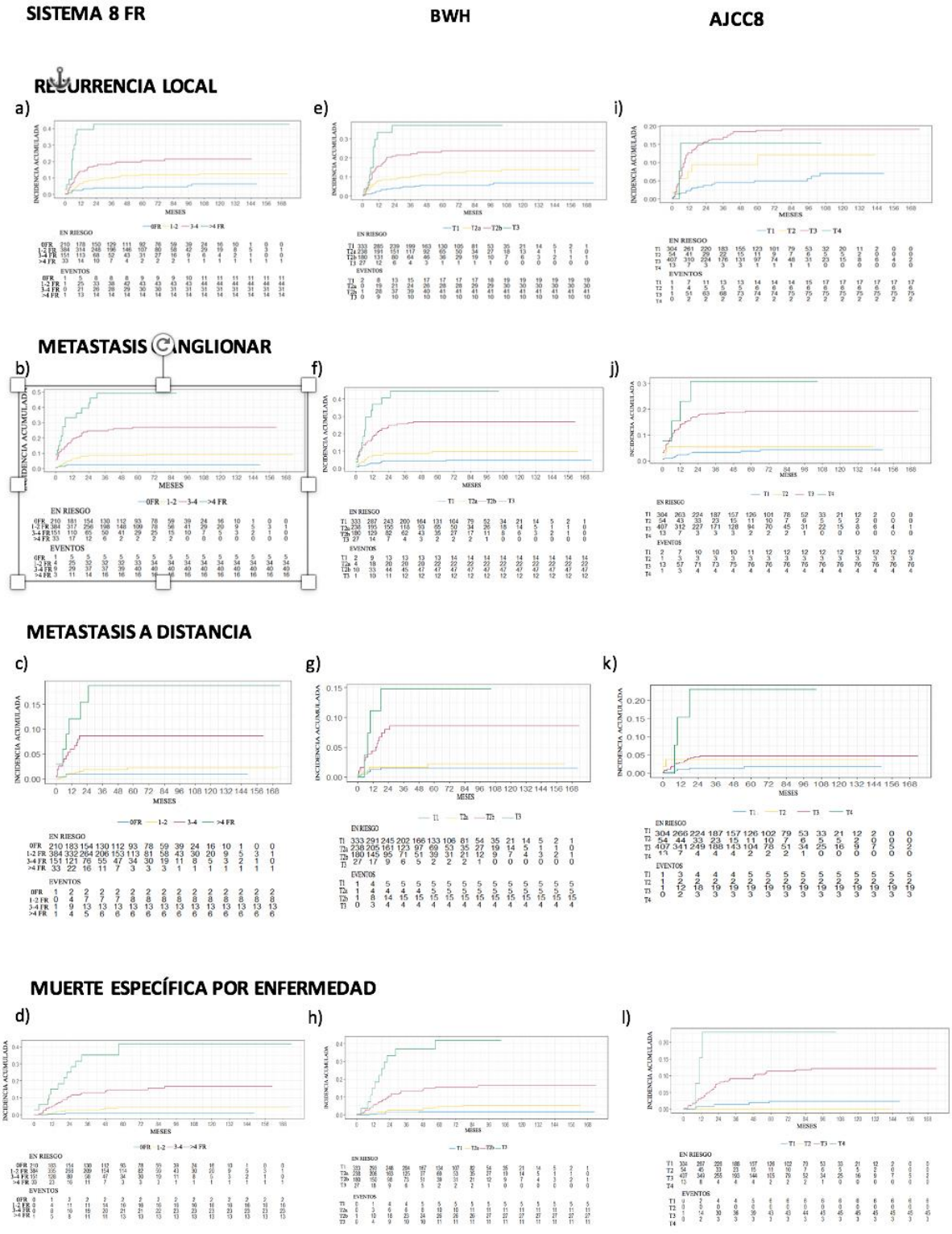

FIGURA 2: Gráficas que representan la incidencia acumulada a lo largo de los meses para cada uno de los eventos estudiados y para cada uno de los tres sistemas de estadificación.

	SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN 8FR									
		HR	*P*	IA-5a (95% IC)	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión	Índice C Harrell
RL	**0 FR**	-	-	4.6 (2.3-8.2)	45.0 (35.0-55.3)	79.5 (76.3-82.5)	24.5 (18.4-31.3)	90.7 (88.1-92.9)	75.1 (71.9-0.78.1)	68.2 (63.1-73.3)
	1-2 FRs	2.28 (1.19-4.39)	**0.014**	12.2 (9.0-15.8)						
	3-4 FRs	3.95 (1.98-7.90)	**<0.001**	20 (13.9-26.9)						
	>4 FRs	11.65 (5.27-25.78)	**<0.001**	42.4 (25.3-58.6)						
MG	**0 FR**	-	-	2.4 (0.9-5.3)	58.9 (48.4-68.9)	81.3 (78.1-84.1)	30.4 (23.9-37.6)	93.4 (91.1-95.3)	78.5 (75.5-0.81.4)	73.6 (68.9-78.3)
	1-2 FRs	3.53 (1.37-9.09)	**<0.001**	08.6 (6.0-11.8)						
	3-4 FRs	13.14 (5.18-33.34)	**<0.001**	27.7 (20.7-35.1)						
	>4 FRs	25.05 (9.24-67.87)	**<0.001**	49.4 (30.9-65.4)						
MD	**0 FR**	-	-	1.0 (0.2-3.2)	65.5 (45.7-82.1)	78.0 (74.8-80.9)	10.3 (06.3-15.7)	98.3 (96.9-99.2)	77.5 (74.4-0.80.4)	75.3 (63.5-87.1)
	1-2 FRs	1.89 (0-9.08)	0.43	1.9 (0.8-03.7)						
	3-4 FRs	9.94 (22.50-43.87)	**0.0024**	9.6 (5.5-15.1)						
	>4 FRs	20.05 (40.49-99.27)	**<0.001**	18.9 (7.4-34.3)						
MEE	**0 FR**	-	-	1.0 (0.2-3.4)	66.7 (52.5-78.9)	79.6 (76.4-82.4)	19.6 (14.1-26.0)	97.0 (95.3-98.2)	78.7 (75.6-0.81.5)	77.7 (71.6-83.8)
	1-2 FRs	4.1 (0.94-17.98)	**0.061**	4.3 (2.5-6.9)						
	3-4 FRs	19.27 (45.63-81.36)	**<0.001**	15.9 (10.3-22.6)						
	>4 FRs	42.43 (19.10-94.22)	**<0.001**	43.2 (24.7-60.5)						
	SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DEL BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL									
		HR	***P***	**IA-5a (95% IC)**	**Sensibilidad**	**Especificidad**	**VPP**	**VPN**	**Precisión**	**Índice C Harrell**
RL	**T1**	-	-	6.1 (3.8-9.2)	52.0 (41.8-62.1)	77.0 (73.6-80.1)	25.0 (19.3-31.5)	91.6 (0.89.0-93.7)	73.8 (70.5-0.76.8)	70.0 (65.1-74.9)
	T2a	2 (1.15-3.49)	**0.014**	12.4 (08.5-17.1)						
	T2b	3.72 (2.20-6.31)	**<0.001**	22.5 (16.5-29.0)						
	T3	7.34 (3.36-16.01)	**<0.001**	37.0 (19.3-54.9)						
MG	**T1**	-	-	4.5 (2.6-7.2)	62.1 (51.6-71.9)	78.2 (74.9-81.2)	28.4 (22.3-35.0)	93.7 (91.4-95.5)	76.2 (73.1-0.79.2)	73.2 (68.3-78.1)
	T2a	1.96 (1.01-3.81)	**<0.001**	9.0 (5.8-13.1)						

	T2b	6.39 (3.59-11.36)	**<0.001**	26.9 (20.5-33.6)						
	T3	12.47 (5.85-26.57)	**<0.001**	44.4 (24.9-62.3)						
MD	**T1**	-	-	1.6 (0.6-3.4)	65.5 (45.7-82.1)	74.8 (71.5-77.8)	9.1 (5.6-13.9)	98.2 (96.8-99.2)	74.4 (71.2-0.77.5)	72.0 (62.4-81.6)
	T2a	1.36 (0.39-4.71)	0.62	2.2 (0.8-4.9)						
	T2b	5.63 (2.47-15.49)	**<0,001**	8.7 (5.1-13.4)						
	T3	10.0 (6.27-37.12)	**<0,001**	14.8 (4.5-30.9)						
MEE	**T1**	-	-	1.7 (0.6-3.7)	72.2 (58.4-83.5)	76.7 (73.4-79.7)	18.8 (13.7-24.7)	97.4 (95.7-98.5)	76.3 (73.2-0.79.3)	79.2 (73.1-85.3)
	T2a	2.98 (1.04-8.56)	**0.043**	4.7 (2.4-8.2)						
	T2b	10.63 (4.10-27.58)	**<0.001**	16.0 (10.8-22.2)						
	T3	34.28 (11.78-99.77)	**<0.001**	43.0 (22.1-62.4)						
	SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DEL AJCC 8									
		HR	***P***	**IA-5a (95% IC)**	**Sensibilidad**	**Especificidad**	**VPP**	**VPN**	**Precisión**	**Índice C Harrell**
RL	**T1**	-	-	4.6 (2.6-7.6)	77.0 (67.5-84.8)	49.0 (45.1-52.8)	18.2 (14.6-22.2)	93.5 (90.4-95.8)	52.6 (49.0-0.56.1)	64.8 (60.7-68.9)
	T2	2.17 (0.85-5.53)	0.110	12.1 (4.7-23.1)						
	T3	3.77 (2.21-6.43)	**<0.001**	19.1 (15.4-23.2)						
	T4	3.09 (0.69-13.92)	0.140	15.4 (2.2-40.1)						
MG	**T1**	-	-	03.9 (2.1-6.6)	85.3 (76.5-91.7)	49.9 (46.1-53.7)	19.1 (15.5-23.2)	96.1 (93.5-97.8)	54.2 (50.7-0.57.8)	67.6 (63.7-71.5)
	T2	1.02 (0.22-4.68)	0.98	03.7 (0.7-11.5)						
	T3	5.62 (3.00-10.53)	**<0.001**	19.3 (15.6-23.4)						
	T4	10.03 (3.11-32.32)	**<0.001**	30.8 (8.5-56.8)						
MD	**T1**	-	-	01.4 (0.5-3.3)	75.9 (56.5-89.7)	46.5 (42.8-50.1)	5.2 (3.3-7.8)	98.0 (96.0-99.2)	47.6 (44.0-0.51.1)	65.0 (56.8-73.2)
	T2	2.85 (0.51-15.78)	0.230	03.7 (0.7-11.5)						
	T3	3.71 (1.27-10.85)	**0.017**	05.1 (3.2-7.6)						
	T4	18.28 (4.25-78.63)	**<0.001**	23.1 (4.9-49.0)						
MEE	**T1**	-	-	01.8 (0.7-4.0)	88.9 (77.4-95.8)	48.2 (44.5-51.9)	11.3 (8.5-14.8)	98.3 (96.4-99.4)	51.0 (47.5-0.54.6)	70.6 (65.9-75.3)
	T2	NV	NV	0 (0-0)						
	T3	7.01 (2.79-17.65)	**<0.001**	11.8 (8.8-15.4)						
	T4	15.74 (3.57-69.34)	**<0.001**	23.1 (5.0-48.9)						

Tabla 4: Incidencia acumulada y cálculos de precision diagnóstica para los distintos sistemas de estadificación. La incidencia acumulada se calculó mediante el método de Fine-Gray, considerando la muerte por otras causas como riesgo competitivo. La concordancia entre los distintos sistemas se calculó mediante el índice C de Harell, estimado en R mediante el paquete SurvMetrics. Todos los cálculos de concordancia se realizaron dividiendo las categorías de estadificación en tumores de alto y bajo riesgo (0FR/1-

2FR, T1/T2a-BWH, T1/T2-AJCC8 fueron considerados estadios de bajo riesgo; 3-4FR/>4FR, T2b/T3-BWH, T3/T4-AJCC8 fueron considerados estadios de alto riesgo). Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, y precisión se calcularon para las categorías dicotómicas antes mencionadas. El análisis fue realizado usando el sistema SurvMetrics package en R. Los resultados fueron representados como porcentajes. RL, recurrencia local; MG, metastasis ganglionar; MD, metastasis a distancia; MEE, muerte específica por enfermedad; BWH, Brigham and Women's Hospital; AJCC8, American Joint Committee on Cancer, 8ª edition; IC, intervalo de confianza; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo; HR, hazard ratio; FR, factores de riesgo; IA-5a, incidencia acumulada a los 5 años; NV, no valorable.

d. Precisión de los sistemas de estadificación

El sistema de la AJCC8 demuestra ser el peor en términos de precisión. El valor predictivo positivo (VPP) fue relativamente bajo para los tres sistemas que hemos analizado, pero con valores más cercanos entre los sistemas BWH y 8FR, con valores de 28.4 para MN y 18.8 para muerte específica de enfermedad para el sistema BWH, y valores de 30.4 para MN y 19.6 para muerte específica de enfermedad en el sistema de 8FR. El sistema de 8FR demostró ser ligeramente más específico que el sistema BWH (81.3 para MN y 79.3 para muerte específica por enfermedad para el sistema de clasificación 8FR, comparado con 78.2 para MN y 76.7 para muerte específica por enfermedad para el sistema BWH), pero discretamente menos sensible (58.9 para MN y 66.7 para muerte específica por enfermedad con el sistema 8FR, comparado con 62.1 para MN y 72.2 para muerte específica por enfermedad para el sistema BWH). En cuanto al valor predictivo negativo (VPN) fue alto para los tres sistemas. El índice C de Harrell, se mostró mejor para los sistemas 8FR y BWH, 73.2 y 79.2 para MN y muerte especifica por enfermedad, respectivamente, para el BWH, y 73.6 y 77.7 para MN y muerte específica por enfermedad, respectivamente, con el sistema de 8FR, y fue peor para el sistema de la AJCC8. (**Tabla 3)**

4. DISCUSION

Los sistemas de estadificación BWH y AJCC8 para el CEC son los más populares en la práctica clínica habitual. Sin embargo, la clasificación pronostica del CEC requiere incorporar mejoras, especialmente en los grupos de alto riesgo. (9) Existen numerosos factores de riesgo tanto clínicos como histopatológicos que no han sido incluidos en estos sistemas de estratificación, pero que han demostrado tener gran impacto en el pronóstico, como la invasión linfovascular (10), el fenómeno de gemación tumoral (budding), y la desmoplasia. (11) En un meta-análisis realizado recientemente, los autores identificaron una gran cantidad de factores pronósticos para el CEC.(8) De todos los factores de riesgo evaluados en más de un estudio, hubo ocho que tuvieron un gran impacto en el pronóstico del CEC (diámetro tumoral, invasión más allá del tejido celular subcutáneo, invasión perineural, pobre grado de diferenciación, desmoplasia, gemación tumoral, invasión linfovascular e inmunodepresión). (8) Hemos definido un sistema de estratificación incorporando todos los factores de riesgo que habían sido más importantes y lo

comparamos con el sistema BWH y el sistema AJCC8. Comprobamos que, más allá de los sistemas de estadificación, aquellos tumores con 5 o más factores de mal pronóstico tenían un comportamiento especialmente agresivo.

El peor pronóstico en los sistemas de clasificación se produjo, como cabía esperar, en estadios T altos, mientras que los estadios T más bajos tuvieron un pronóstico en general favorable, especialmente para BWH y el sistema 8FR. Alrededor del 30% de los tumores con estadio T alto, desarrollaron en ambos sistemas metástasis nodal (5) (30.45% con el sistema 8FR y 28.5% con el sistema BWH) y sobre el 20% de los pacientes con estadios altos murieron de CEC (19.6% con el sistema de 8FR y 18.5% con el sistema BWH). Por lo tanto, estos tumores merecerían un enfoque de manejo y seguimiento más agresivo.

Al evaluar el pronóstico del CEC respecto a la acumulación de factores de riesgo, observamos un claro y gradual empeoramiento del pronóstico a medida que aumentaba el número de factores de riesgo. De hecho, el 80% de los tumores con 7FR simultáneamente, 50% de los tumores con 6FR, y 30% de tumores con 5FR murieron de CEC. Esto demuestra que no sólo el estadio T es importante para orientar el manejo del paciente, sino que también la acumulación de factores de riesgo más allá de estadio T deben ser considerados. Estos tumores de alto riesgo que acumulan muchos factores de riesgo merecen un adecuado protocolo de vigilancia y un tratamiento correcto. La incidencia acumulada a los 5 años es claramente distinta para los diferentes eventos en los sistemas de BWH y 8FR, pero la distinción entre los grupos de riesgo es menos clara en el sistema AJCC8.

El análisis de concordancia, que estima la probabilidad de que, al seleccionar un par de pacientes al azar, el de mayor riesgo teórico también tenga una supervivencia libre de enfermedad más corta, fue similar para el sistema 8FR y BWH. El sistema BWH mostró un mejor índice C para la muerte específica por enfermedad. El VPP para metástasis ganglionar fue alrededor del 30% para los sistemas 8FR y BWH. Esto quiere decir que cuando un tumor es clasificado en un estadio de alto riesgo por cualquiera de estos dos sistemas, hay una probabilidad de un 30% de que desarrolle metástasis ganglionares. Esto debería animar a manejar estos pacientes de manera más agresiva o meticulosa y la estadificación (mediante TAC o mediante biopsia selectiva de ganglio centinela) podría ser considerada en ellos. Los VPPs para otras series de pacientes fueron similares para el BWH (12), lo que significa que la cohorte de pacientes que hemos elegido es razonablemente comparable a otras publicadas.

El sistema AJCC8 ha sido considerado inferior al BWH en la clasificación del riesgo en algunos estudios (7)(12) por múltiples razones. En primer lugar, no todos los factores de riesgo han sido considerados en el AJCC8, y excluye el pobre grado de diferenciación, que es relevante. De hecho, los tumores pobremente diferenciados en estadio T3-AJCC8, desarrollaron MN en mas del 30% de los casos, (7) comparado con menos del 20% para T3-AJCC8 sin pobre grado de diferenciación en nuestra cohorte. En segundo lugar, la acumulación de factores de riesgo en un mismo paciente no está claramente considerada en este sistema, a pesar de su relevancia(5)(13), tal como hemos podido comprobar también con nuestra propuesta basada en 8FR. Finalmente, no se estableció una jerarquía entre los distintos factores de riesgo a pesar de que no todos son igual de relevantes(8).

La inclusión de muchos factores de riesgo en los distintos modelos no parece que mejorar notablemente el carácter distintivo de los diferentes sistemas en comparación con el estándar de referencia (BWH), y el sistema de la AJCC8 necesita un perfeccionamiento en futuras ediciones. Esto hace pensar que estamos llegando al límite en nuestra capacidad de predecir el pronóstico del CEC con factores clínicos e histopatológicos y que la incorporación de paneles genético quizás será el siguiente paso(14). Considerar una combinación de muchos factores de riesgo en un mismo, más allá de los sistemas de estadificación, puede ayudar a identificar pacientes de alto riesgo que pueden necesitar un seguimiento más estrecho y un tratamiento más agresivo. El 80% de los casos con 7FR simultáneamente, morirán de CEC.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen aquellas que son inherentes a los estudios retrospectivos, incluyendo la posibilidad de que sean datos de menor calidad de la deseada, porque los diferentes ítems no han sido recogidos con propósito de realizar este estudio. Sin embargo, se trata de una base de datos que ha sido recopilada cuidadosamente durante años y los factores de riesgo y los resultados se han recogido de forma casi prospectiva y la actualización del seguimiento es fiable. Otras limitaciones son las intrínsecas a un estudio unicéntrico, lo que puede afectar a su validez externa, aunque los datos son similares a otras series y el tamaño muestral de la cohorte es razonable.

5. CONCLUSIONES

Hemos definido un sistema de estadificación basado en los ocho factores de riesgo más relevantes en el CEC que consta de 4 grupos pronósticos. Nuestro sistema se comporta de manera similar al sistema BWH.

La acumulación de múltiples factores de riesgo en el mismo tumor debe ser tenida en cuenta más allá de los sistemas de estadificación. De hecho, el 80% de los pacientes con siete factores de riesgo combinados fallecieron por CEC, lo que debería animar a la utilización de regímenes de tratamiento y seguimiento más agresivos en ciertos subgrupos de pacientes.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Cañueto J, Tejera-Vaquerizo A, Redondo P, Botella-Estrada R, Puig S, Sanmartin O. A review of terms used to define cutaneous squamous cell carcinoma with a poor prognosis. Actas Dermosifiliogr. 2020;111(4):281–90.
2. Wysong A. Squamous-Cell Carcinoma of the Skin. Longo DL, editor. https://doi.org/101056/NEJMra2206348 [Internet]. 2023 Jun 14 [cited 2023 Dec 29];388(24):2262–73. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2206348
3. Stang A, Khil L, Kajüter H, Pandeya N, Schmults CD, Ruiz ES, et al. Incidence and mortality for cutaneous squamous cell carcinoma: comparison across three continents. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2019 Dec 1;33(S8):6–10.
4. Karia PS, Morgan FC, Califano JA, Schmults CD. Comparison of Tumor Classifications for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in the 7th vs 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. JAMA Dermatology [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Apr 12];154(2):175. Available from: /pmc/articles/PMC5815880/
5. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, Murphy GF, Qureshi AA, Schmults CD. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital Tumor Staging for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol [Internet]. 2013 [cited 2023 Dec 29];32:327–34. Available from: www.jco.org.
6. Amin MB, Frederick ;, Greene L, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Apr 12];67(2):93–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21388
7. Cañueto J, Burguillo J, Moyano-Bueno D, Viñolas-Cuadros A, Conde-Ferreirós A, Corchete-Sánchez LA, et al. Comparing the eighth and the seventh editions of the American Joint Committee on Cancer staging system and the Brigham and Women's Hospital alternative staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: Implications for clinical practice. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Apr 12];80(1):106-113.e2. Available from: http://www.jaad.org/article/S0190962218322199/fulltext
8. Zakhem GA, Pulavarty AN, Carucci J, Stevenson ML. Association of Patient Risk Factors, Tumor Characteristics, and Treatment Modality With Poor Outcomes in Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatology [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Apr 12];159(2):160–71. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2799562
9. Puebla-Tornero L, Corchete-Sánchez LA, Conde-Ferreirós A, García-Sancha N, Corchado-Cobos R, Román-Curto C, et al. Performance of Salamanca refinement of the T3-AJCC8 versus the Brigham and Women's Hospital and Tübingen alternative staging systems for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Apr 12];84(4):938–45. Available from: http://www.jaad.org/article/S019096222033173X/fulltext

10. Kus KJB, Murad F, Smile TD, Chang M, Ashrafzadeh S, Zhou G, et al. Higher metastasis and death rates in cutaneous squamous cell carcinomas with lymphovascular invasion. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Apr 12];86(4):766–73. Available from: http://www.jaad.org/article/S0190962221027997/fulltext
11. Cañueto J, Corchete-Sánchez LA, Schmults CD, García-Sancha N, Corchado-Cobos R, Mendiburu-Eliçabe M, et al. TMeB score may improve risk stratification of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma and guide management of patients: A pilot study. J Eur Acad Dermatology Venereol [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Apr 12];37(4):e474–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.18775
12. Ruiz ES, Karia PS, Besaw R, Schmults CD. Performance of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th Edition vs the Brigham and Women's Hospital Tumor Classification System for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. JAMA Dermatology [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Apr 12];155(7):819. Available from: /pmc/articles/PMC6583833/
13. Mooney CP, Martin RCW, Dirven R, Ashford BG, Shannon K, Palme CE, et al. Sentinel Node Biopsy in 105 High-Risk Cutaneous SCCs of the Head and Neck: Results of a Multicenter Prospective Study. Ann Surg Oncol [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Apr 15];26(13):4481–8. Available from: https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-019-07865-z
14. Wysong A, Newman JG, Covington KR, Kurley SJ, Ibrahim SF, Farberg AS, et al. Validation of a 40-gene expression profile test to predict metastatic risk in localized high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Apr 15];84(2):361–9. Available from: http://www.jaad.org/article/S0190962220307040/fulltext