

Rol de la biopsia de linfonodo centinela en el manejo del carcinoma escamoso cutáneo de cabeza y cuello

Role of the sentinel lymph node biopsy in the management of cutaneous squamous cell carcinoma in the head and neck

Andrés Quezada L.^{1,2}, Luis Molina D.^{1,2}, Cristóbal Araya Q.^{1,2},
Mauricio Chang S.¹, Fabio Valdes G.^{3,4,5}, Mario Tapia C.¹

Resumen

El cáncer de piel de tipo no melanoma corresponde al cáncer más común a nivel mundial. Dentro de ellos, el carcinoma escamoso cutáneo (CEC) representa aproximadamente el 20% de los casos, con una incidencia en aumento y mayor afectación en áreas fotoexpuestas de la cabeza y el cuello. Aunque la mayoría de los casos se trata con éxito mediante cirugía, existe un grupo de pacientes que enfrenta un mayor riesgo de recurrencia, metástasis y mortalidad. La presencia de metástasis linfática reduce significativamente la supervivencia, lo que ha impulsado el desarrollo de estrategias de evaluación y manejo en pacientes sin evidencia de compromiso linfonodal. Estas incluyen la identificación de grupos de alto riesgo, el estudio imagenológico, la observación clínica y la disección cervical electiva. En los últimos años, se ha investigado la utilidad de la biopsia de linfonodo centinela (BLC) en el manejo del CEC en cabeza y cuello. Sin embargo, actualmente no existe evidencia suficiente que permita establecer su uso generalizado. Este artículo revisa la literatura actual con objeto de ayudar a los equipos de cirugía oncológica de cabeza y cuello en su toma de decisiones.

Palabras clave: cáncer de piel no melanoma, carcinoma escamoso cutáneo, biopsia de linfonodo centinela, cabeza y cuello, metástasis linfática.

Abstract

Non-melanoma skin cancer is the most common cancer worldwide. Among them, cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) represents approximately 20% of cases, with an increasing incidence and greater impact on sun-exposed areas of the head and neck. While most cases are successfully treated with surgery, a subset of patients faces higher risks of recurrence, metastasis, and mortality. The presence of nodal metastasis significantly reduces survival, prompting the development of various management strategies for patients without clinical evidence of nodal involvement. These strategies include identifying high-risk groups, imaging evaluation, clinical observation, and elective cervical dissection. In recent years, the utility of sentinel lymph node biopsy (SLNB) has been investigated in managing SCC in the head and neck. However, there is insufficient evidence to establish its widespread use. This article reviews the current literature to assist head and neck surgical oncology teams in decision-making.

Keywords: non-melanoma skin cancer, cutaneous squamous cell carcinoma, sentinel lymph node biopsy, head and neck, nodal metastasis.

¹Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital Dr. Guillermo Grant Benavente, Concepción. Chile.

²Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

³Departamento de Cirugía, Equipo de Cabeza y Cuello, Clínica Alemana de Santiago, Chile.

⁴Equipo de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional del Cáncer, Chile.

⁵Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Recibido el 01 de julio de 2024. Aceptado el 14 de diciembre de 2024.

Correspondencia:
Mario Tapia C.
San Martín 1350, Concepción
Chile.
Email: mtapiac21@gmail.com

Introducción

El cáncer más común a nivel mundial corresponde al cáncer de piel de tipo no melanoma. Dentro de ellos, el carcinoma escamoso cutáneo (CEC) o carcinoma de células escamosas, representa aproximadamente un 20% de los casos^{1,2}, con una incidencia que va en aumento en todo el mundo³ y una presentación predominante en zonas fotoexpuestas de la cabeza y el cuello⁴.

Si bien el 90% de los casos son tratados exitosamente mediante excisión quirúrgica³, existe un grupo con características asociadas a un mayor riesgo de recurrencia, metástasis y mortalidad⁵.

En pacientes sin evidencia clínica de compromiso linfático, no se ha establecido un beneficio claro de la disección cervical electiva sobre la observación clínica en términos de supervivencia⁶.

Considerando que la presencia de metástasis linfática disminuye la tasa de supervivencia global de un 95% a un 50-70%⁷, se ha planteado el uso de la biopsia de linfonodo centinela (BLC) como una opción quirúrgica alternativa.

El objetivo de esta revisión es determinar la evidencia disponible y la utilidad de la BLC en pacientes con CEC de cabeza y cuello con extensión linfática clínica e imagenológica negativa.

Carcinoma escamoso cutáneo

A nivel mundial, el Estudio Global de la Carga de Enfermedad de 2019, determinó una incidencia de 2,4 millones, con 56.100 muertes atribuidas al CEC y 1,2 millones de años de vida ajustados por discapacidad. Estas cifras alcanzan valores similares con el melanoma maligno, con 62.800 muertes y 1.7 millones de años respectivamente⁸. Pese a la alta incidencia y morbilidad asociada, la tasa de mortalidad específica se describe del 1-3%, sin embargo, las tasas de supervivencia media se reducen considerablemente al presentar compromiso linfodenal, llegando al 50-70%. En Chile, no existen reportes al respecto, sin embargo, algunos trabajos como el de Iribarren et. al sugieren frecuencias generales similares a las reportadas en Estados Unidos⁹.

La mayoría de los CEC se originan de lesiones precursoras, como queratosis actínicas

y CEC *in situ*¹⁰. Los factores involucrados en su etiopatogenia incluyen la exposición a la radiación ultravioleta y el fotoenvejecimiento crónico, la edad avanzada, el sexo masculino, la inmunosupresión, el tabaquismo y factores genéticos¹¹.

Suele presentarse como un tumor indolente¹¹, con placas eritematodescamativas que evolucionan a lesiones de aspecto papular, con tendencia a la ulceración y el sangrado. Presenta metástasis linfática en hasta un 5% de los casos, y un porcentaje menor de pacientes desarrollan metástasis a distancia o enfermedad localmente avanzada¹².

Stratigos et al¹¹, clasifica al CEC de acuerdo a la extensión de la enfermedad en primario común y CEC avanzado. El grupo primario agrupa a lesiones no metastásicas, usualmente fáciles de tratar y las subdivide, de acuerdo con el riesgo de recurrencia y metástasis, en bajo o alto riesgo. Siendo candidatos a cirugía curativa o radioterapia. En el grupo avanzado, se distinguen lesiones localmente avanzadas, no susceptibles de cirugía o radioterapia con fines curativos, y metastásicas, incluyendo metástasis locoregional y a distancia, requiriendo tratamientos sistémicos.

Por su parte, la guía de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en sus recomendaciones para tratamiento y seguimiento, diferencia grupos de bajo, alto y muy alto riesgo. Estableciendo que la localización en cabeza y cuello corresponde por sí sola al grupo de alto riesgo.

Factores pronósticos de alto riesgo

Son varios los factores de riesgo propuestos en la literatura, con amplia variabilidad en la evidencia reportada¹³, planteándose diferentes criterios para definir aquellos casos de alto riesgo que podrían beneficiarse de terapia adyuvante o monitoreo más cercano, sin establecerse aún un consenso universal.

La octava edición del Manual de Estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer 2017 (AJCC-8) y el Brigham and Women's Hospital (BWH) son los sistemas de estadificación más utilizados para el CEC (Tabla 1)¹⁰.

El sistema de estadificación del AJCC-8 reconoce por primera vez al CEC de cabeza y cuello como una entidad separada del resto

Tabla 1. Sistema de estadificación de los tumores cutáneos de cabeza y cuello del American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8^{va} Edición

T Categoría	T Criterio	N Categoría	N Criterio para patología N	M Categoría	M Criterio
TX	Tumor primario no puede ser identificado	NX	Linfonodos regionales no pueden ser evaluados	M0	Sin metástasis a distancia
Tis	Carcinoma in situ	N0	Sin metástasis en linfonodos regionales	M1	Metástasis a distancia
T1	Tumor < 2 cm en su mayor dimensión	N1	Metástasis en un linfonodo ipsilateral ≤ 3 cm en su mayor dimensión y ENE-*		
T2	Tumor ≥ 2 cm pero < 4 cm en su mayor dimensión	N2	Metástasis en un linfonodo ipsilateral ≤ 3cm en su mayor dimensión y ENE+; o > 3 cm pero no > 6 cm en su mayor dimensión y ENE-; o metástasis en múltiples linfonodos ipsilaterales no > 6 cm en su mayor dimensión y ENE-; o en linfonodos bilaterales o contralaterales no > 6 cm en su mayor dimensión y ENE-		
T3	Tumor ≥ 4 cm en su diámetro clínico o mínima erosión del hueso o invasión perineural o invasión profunda†	N2a	Metástasis en un linfonodo ipsilateral o contralateral ≤ 3 cm en su mayor dimensión y ENE+; o > 3 cm pero no > 6 cm en su mayor dimensión y ENE-		
T4	Tumor con invasión macroscópica de hueso cortical/medular, de la base de cráneo y/o foramen de la base de cráneo afectado	N2b	Metástasis en múltiples linfonodos ipsilaterales no > 6 cm en su mayor dimensión y ENE-		
T4a	Tumor con invasión macroscópica de hueso cortical/medular,	N2c	Metástasis en linfonodos bilaterales o contralaterales no > 6 cm en su mayor dimensión y ENE-		
T4b	Tumor con invasión de la base de cráneo y/o foramen de la base de cráneo afectado	N3	Metástasis en un linfonodo > 6 cm en su mayor dimensión y ENE-; o en un linfonodo ipsilateral > 3 cm en su mayor dimensión y ENE+; o en múltiples linfonodos ipsilaterales, bilaterales o contralaterales, cualquiera con ENE+		
		N3a	Metástasis en un linfonodo > 6 cm en su mayor dimensión y ENE-		
		N3b	Metástasis en un linfonodo ipsilateral > 3 cm en su mayor dimensión y ENE+; o en múltiples linfonodos ipsilaterales, bilaterales o contralaterales, cualquiera con ENE+		
Sistema de estadificación de tumores del Brigham and Women's Hospital					
Estadio		Número de factores de alto riesgo ‡			
T1		0			
T2a		1			
T2b		2 - 3			
T3		≥ 4			
<p>ENE, extensión extra nodal; * Extensión a través de la capsula nodal hacia el tejido conectivo circundante, con o sin reacción del estroma. † La invasión profunda se define como la invasión más allá del tejido adiposo subcutáneo o 6 mm (medido desde la capa granular de la epidermis normal adyacente hasta la base del tumor). La invasión perineural define como la presencia células tumorales dentro de la vaina de un nervio, más profunda que la dermis o que mide ≥ 0.1 mm o con presencia clínica o radiográfica de los nervios sin invasión de la base de cráneo. ‡ Los factores de alto riesgo del Brigham and Women's Hospital incluyen diámetro del tumor ≥ 2 cm, histología poco diferenciada, invasión perineural ≥ 0,1 mm o invasión del tumor más allá del tejido adiposo subcutáneo (excluyendo la invasión ósea que eleva automáticamente el tumor al estadio T3). (Adaptada de Jiang, R., Fritz, M., & Que, S. K. T. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: An Updated Review. <i>Cancers</i> (2024), 16(10), 1800.)</p>					

de los CEC (tronco y extremidades) en términos de estratificación de riesgo¹⁴, realizando cambios significativos en la categoría T, pero manteniendo la categoría N en línea con el carcinoma escamoso de afectación mucosa de cabeza y cuello, introduciendo además la invasión extranodal. Sin embargo, pese a estos cambios no ha logrado establecer un valor pronóstico uniforme¹⁵.

El sistema de estadificación BWH, a diferencia del AJCC-8, no incluye los grupos de estadio nodal, metastásico y avanzado, sino que establece una probabilidad de recurrencia, metástasis linfonodal y diseminación a distancia basada en características clínicas e histológicas del tumor, generando así una categoría T según el número de estos factores de riesgo presentes. De acuerdo con este sistema los grupos T2b y T3 se asocian a un riesgo de metástasis linfonodal que supera el 20%¹⁶.

Entre los factores de alto riesgo de recurrencia local se encuentra la invasión tumoral que sobrepasa el tejido graso subcutáneo y tumores mayores a 2 centímetros de extensión superficial¹⁷. Así mismo, la invasión perineural se asocia a mayor riesgo de metástasis a distancia¹⁸, siendo mayor el riesgo en pacientes con evidencia clínica o imagenológica del compromiso. Por otro lado, los subtipos histológicos pobremente diferenciados, como el desmoplásico, adenoescamoso o carcinosarcomatoso, tienen un perfil más agresivo con altas tasas de recurrencia y metástasis¹⁹.

Entre otros factores que predisponen a un mal pronóstico se incluyen: antecedentes personales de CEC previo, CEC recurrente y CEC que se desarrolla a partir de úlceras crónicas o cicatrices en un sitio quirúrgico previo²⁰ y la inmunosupresión que aumenta el riesgo de recurrencia local, metástasis linfática, recurrencia locoregional y mortalidad por cualquier causa¹⁸.

Evaluación linfonodal

La evaluación de los pacientes con CEC debe incluir un examen físico acucioso, determinando el tamaño de la lesión primaria, el compromiso de linfonodos regionales, la existencia de otros trastornos cutáneos (dermatoheliosis, queratosis actínica, otros cánceres de piel), trastornos inflamatorios crónicos

o signos de enfermedades con aumento de riesgo de CEC²¹.

Si bien, no existe evidencia suficiente que establezca pautas en el rol de los exámenes de imagen en la determinación de la extensión regional y a distancia, en ausencia de linfonodos palpables, la Asociación Europea de Dermatología-Oncología recomienda realizar estudio imagenológico en pacientes de alto riesgo¹³. De igual forma, la revisión sistemática de Fox et al.²² realiza la misma recomendación en pacientes con tumores BWH T2b/T3. En este mismo grupo de pacientes, en una evaluación retrospectiva de 98 pacientes, el uso de imágenes (principalmente tomografías) se asoció a una disminución del riesgo de recurrencia local, metástasis linfática y de muerte por la enfermedad²³.

En caso de detectarse clínica o radiológicamente un linfonodo sospechoso regional, se recomienda realizar una punción aspiración con aguja fina (PAAF) bajo visualización ecográfica. Como alternativa a la PAAF, se puede realizar una biopsia core guiada también por ecografía²⁴.

Junto con las recomendaciones anteriores, la NCCN sugiere considerar la biopsia de linfonodo centinela en caso de recurrencia y en pacientes con múltiples factores de alto riesgo²⁵.

Biopsia de linfonodo centinela

La BLC se ha validado como una técnica precisa en la evaluación de metástasis linfáticas en varios tipos de cáncer, como el melanoma²⁶.

Siguiendo esta línea, múltiples publicaciones han establecido un potencial uso de la BLC en el manejo de CEC en cabeza y cuello.

En la revisión sistemática y metanálisis de Constantino et al.²⁷, que incluyó 685 pacientes, se determinó una tasa de identificación del linfonodo centinela del 98,8%, una positividad de BLC del 5,6% y una recurrencia regional del 2,9%, sin establecer diferencias significativas según la técnica utilizada. Esto respalda la factibilidad y reproducibilidad del procedimiento para encontrar el primer escalón de drenaje linfonodal, sin embargo, muestra una baja incidencia de metástasis linfática (5,6%), sin detectar aproximadamente a un tercio de los pacientes que finalmente presentó recurrencia linfonodal durante el seguimiento (2,9%). Los autores destacan la heterogeneidad entre

los estudios, en particular por la variabilidad respecto a la definición de características de alto riesgo, utilizándose distintos criterios para clasificar a los pacientes.

De acuerdo a la experiencia reportada por Jansen et al.²⁸, con un estudio de cohorte ambidireccional con reclutamiento prospectivo, que incluyó 114 pacientes, se realizó BLC a pacientes de alto riesgo de acuerdo a las guías alemanas (crecimiento vertical > 2 mm, localización en el oído o labio inferior, pérdida de diferenciación e infiltración perineural). La media de seguimiento fue de 23.7 meses. Destaca que en un 75% la ubicación de la lesión correspondía a cabeza y cuello, y el 25% presentaba inmunocompromiso. La positividad de BLC fue de 4%, con un O.R. de 14,71 y un valor predictivo positivo de 50% para desarrollar metástasis a distancia. Nueve pacientes desarrollaron metástasis a distancia durante el seguimiento, de los cuales sólo dos presentaron BLC positiva, determinando una fiabilidad limitada en la predicción de este resultado.

En cuanto a estudios de pacientes con CEC en cabeza y cuello, sin compromiso linfonodal clínico, el estudio retrospectivo de Ilmonen et al.²⁹, que incluyó 63 pacientes considerados de alto riesgo, (aquellos que presentaban al menos dos características: tumor \geq 10 mm, grosor \geq 4 mm, ubicación en labios, oído, cuero cabelludo y centro de la cara) y se realizó BLC. Cuatro pacientes (6,3%) resultaron con BLC positiva y cinco pacientes (7,9%) del grupo con BLC negativo desarrollaron una recurrencia linfonodal durante el primer año de seguimiento. Al comparar ambos grupos de pacientes no encontraron diferencias significativas en cuanto a características del paciente o del tumor. Los autores recalcan el posible rol de la inmunosupresión en el riesgo de compromiso linfonodal dado que 6 de los 9 pacientes con linfonodos positivos presentaban este antecedente clínico.

En relación con este mismo punto, Pride et al.³⁰, realizaron una revisión retrospectiva en 60 pacientes con CEC de alto riesgo en que se realizó BLC. Un 43% de los pacientes eran inmunocomprometidos por enfermedades hematológicas, autoinmunidad o por trasplante de órgano sólido. En el 28% de los pacientes inmunocomprometidos se evidenció ya sea

compromiso linfonodal, recurrencia local o metástasis en tránsito.

Lubov et. al en su revisión sistemática de los factores pronósticos para el desarrollo de metástasis en CEC de cabeza y cuello, en donde se incluyen 40 estudios, con un total de 8535 pacientes, han reportado que la inmunosupresión sería el factor de riesgo más consistentemente reportado como asociado a metástasis³¹.

El análisis retrospectivo de Zhang et al.³², comparó los resultados oncológicos entre la observación y el uso de BLC en este grupo de pacientes, reduciendo el sesgo con el uso de análisis de Puntaje de Propensión (PSM). Se incluyeron 9804 pacientes de la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos. Se establecieron como factores de riesgo alto el tamaño tumoral mayor a 2 centímetros, histología indiferenciada o pobremente diferenciada, extensión tumoral extracapsular o invasión perineural y sitio primario en el oído. El análisis multivariado determinó que la BLC fue un predictor independiente de una mejor supervivencia específica de la enfermedad (SEE). En pacientes con 2 o 3 factores de riesgo mostró una mejor SEE que la observación, pero con supervivencia global (SG) similar. En pacientes con 4 factores de riesgo estableció una mejora significativa en SEE y SG.

En cuanto a la relación de costo efectividad, se estableció mediante un análisis de decisión que en todos los estadios establecidos por AJCC-8, resulta más rentable el seguimiento clínico que la BLC³³. Al utilizar los criterios de BWH se estableció su utilidad, en términos de costos, en pacientes T3 en un 98,7% de las simulaciones y en algunos T2b con factores de riesgo adicionales fuera de la clasificación. No hubo cambios al incorporar la inmunosupresión en pacientes T2a ni T2b³⁴.

Conclusiones

El carcinoma escamoso cutáneo de cabeza y cuello presenta una alta incidencia a nivel mundial. Pese a que las metástasis linfonodales son infrecuentes, su impacto en la supervivencia recalca la necesidad de optimizar el manejo en pacientes sin compromiso linfático, pero

con características clínicas de alto riesgo, en especial cuando son clínica e imagenológica-mente negativas.

Actualmente, no se puede establecer el uso de la biopsia de linfonodo centinela como un estándar de tratamiento en esta patología, debido a la falta de evidencia de buena calidad que apoye su impacto en la sobrevida. Sin embargo, pareciera ser que en ciertos subgrupos específicos de pacientes podría considerarse como una herramienta adicional de estudio.

Bibliografía

- Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012;166:1069-1080.
- Waldman A, Schmults C. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Hematology/oncology clinics of North America* 2019;33:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.08.001>
- De Jong E, Lammerts M, Genders R, Bouwes Bavinck J. Update of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2022;36:6-10.
- Deutsch J, Dippel E, Delank K. Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngorhinootologie* 2023;102:186-193. <https://doi.org/10.1055/a-1953-7374>
- Que S, Zwald F, Schmults, C. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018;78:237-247. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.059>
- Amit M, Liu C, Mansour J, Gleber-Netto F, et al. Elective neck dissection versus observation in patients with head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer* 2021;127:4413-4420.
- Sahovaler A, Krishnan RJ, Yeh DH, et al. Outcomes of cutaneous squamous cell carcinoma in the head and neck region with regional lymph node metastasis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;145:352-360.
- Zhang W, Zeng W, Jiang A, et al. Global, regional and national incidence, mortality and disability-adjusted life-years of skin cancers and trend analysis from 1990 to 2019: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Cancer medicine* 2021;10:4905-4922.
- Iribarren B, Ramirez S, Madariaga G, et al. Carcinoma de células escamosas de piel. Serie de casos. *Revista chilena de cirugía* 2018;70:315-321.
- Jiang R, Fritz M, Que T. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: An Updated Review. *Cancers* 2024;16:1800.
- Stratigos A, Garbe C, Dessinioti C, et al. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (2020). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin.
- Fang Q, Yuan J, Zhang X, Dai L, Luo R. Lymph node metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC cancer* 2024;24:656. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12384-6>
- Stratigos A, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: part 2. *Treatment. Eur J Cancer* 2020;128:83-102.
- Amin M, Greene F, Edge S, Schilsky R, Gaspar L. *AJCC Cancer Staging Manual* (2017). 8th ed. Springer International Publishing; Berlin/Heidelberg, Germany: 2017.
- Hurrell M, Low T, Ebrahimi A, et al. Evolution of Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Nodal Staging-An Australian Perspective. *Cancers* 2022;14:5101. <https://doi.org/10.3390/cancers14205101>
- Karia P, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington D, Murphy G, Qureshi A, Schmults C. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:327-334.
- Thompson A, Kelley B, Prokop L, Murad M, Baum C. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA dermatology* 2016;152:419-428. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.4994>
- Zakhem G, Pulavarty A, Carucci J, Stevenson M. 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* 2023;159:160-171.
- Schmults C, Blitzblau R, Aasi S, et al. NCCN Guidelines® Insights: Squamous Cell Skin Cancer, Version 1.2022. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* 2021;19:1382-1394. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0059>
- Christensen R, Elston D, Worley B, et al. Dermatopathologic features of cutaneous squamous cell carcinoma and actinic keratosis: Consensus criteria and proposed reporting guidelines. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2023;88:1317-1325.
- Maubec E. Update of the Management of Cutaneous Squamous-cell Carcinoma. *Acta dermato-venereologica* 2020;100. <https://doi.org/10.2340/00015555-3498>

22. Fox M, Brown M, Golda N, et al. High Risk Squamous Cell Carcinoma Workgroup, & Dermatologic Surgery Section of the Association of Professors of Dermatology. Nodal staging of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019;81:548–55.
23. Ruiz E, Karia P, Morgan F, Schmults C. The positive impact of radiologic imaging on high-stage cutaneous squamous cell carcinoma management. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017;76:217–225.
24. Gurney B, Newlands C. Management of regional metastatic disease in head and neck cutaneous malignancy. 1. Cutaneous squamous cell carcinoma. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 2014;52:294–300.
25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Squamous Cell Skin Cancer, Version 1.2024.
26. Morrison S, Han D. Re-evaluation of Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma. *Current treatment options in oncology* 2021;22:22. <https://doi.org/10.1007/s11864-021-00819-2>
27. Costantino A, Canali L., Festa B, Spriano G, Mercante G, De Virgilio A. Sentinel lymph node biopsy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: Systematic review and meta-analysis. *Head & neck* 2022;44:2288–2300.
28. Jansen P, Petri M, Merz S, et al. The prognostic value of sentinel lymph nodes on distant metastasis-free survival in patients with high-risk squamous cell carcinoma. *European journal of cancer* 2019;111:107–115.
29. Ilmonen S, Sollamo E, Juteau S, Koljonen V. Sentinel lymph node biopsy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS* 2022;75:210–216.
30. Pride R, Lopez J, Brewer J, et al. Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy for Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* 2022;48:157–161.
31. Lubov J, Labbé M, Sioufi K, et al. Prognostic factors of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2021;50. <https://doi:10.1186/s40463-021-00529-7>
32. Zhang W, Fang Q, Zhang X, Dai L, Luo R, Yuan J. Sentinel lymph node biopsy versus observation in high risk cutaneous squamous cell carcinoma of head and neck: a propensity score matching analysis. *Archives of dermatological research* 2024;316:120.
33. Quinn P, Oliver J, Mahmoud O, Chokshi R. Cost-Effectiveness of Sentinel Lymph Node Biopsy for Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *The Journal of surgical research* 2019;241:15–23.
34. Quinn P, Kim J, Prasath V, Panse N, Knackstedt T, Chokshi R. Sentinel lymph node biopsy for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma using the Brigham and Women’s staging system: a cost analysis. *Archives of dermatological research* 2023;315:371–378.