

100 例皮肤鳞状细胞癌的临床与预后分析*

杨琴[#], 官文强[#], 黄睿, 唐前龙, 陈爱林, 范艺芯, 康乐, 张鹏[△]

610500 成都, 成都医学院 临床医学院(杨琴、官文强、唐前龙、陈爱林、范艺芯、康乐); 610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所·四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 放疗科(黄睿、张鹏)

[摘要] 目的: 探讨皮肤鳞状细胞癌(cutaneous squamous cell carcinoma, CSCC)患者的预后相关因素, 为 CSCC 提供预后相关临床资料。方法: 回顾性分析 2011 年至 2017 年在本院接受治疗的 100 例 CSCC 患者, 所有病例均经过病理学确诊。纳入患者的年龄、性别、病变部位、病灶最大径、治疗方案、分化程度、危险分层等因素, 通过单因素和多因素分析与预后相关的独立危险因素。结果: 本组患者的 5 年总生存率为 78.5%, 手术+术后放疗患者的 5 年总生存率为 80.7%, 放疗/放化疗患者的 5 年总生存率为 94.1%, 单纯手术患者的 5 年总生存率为 51.3%。单因素分析显示, 年龄、病灶最大径、治疗方案是影响总生存期的危险因素($P < 0.05$); 多因素 Cox 回归分析显示, 年龄、治疗方案、病灶最大径是影响总生存率的独立危险因素($P < 0.05$)。接受放疗/放化疗的患者的预后优于仅接受手术的患者($P < 0.05$)。结论: 患者年龄、病灶大小、治疗方案或可作为评估 CSCC 患者预后的参考指标。

[关键词] 皮肤鳞状细胞癌; 手术; 放疗; 预后

[中图分类号] R739.5; R730.7 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.12.003

引文格式: Yang Q, Guan WQ, Huang R, et al. Clinical characteristics and prognosis of skin squamous cell carcinoma: A report of 100 cases [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(12): 923-928. [杨琴, 官文强, 黄睿, 等. 100 例皮肤鳞状细胞癌的临床与预后分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(12): 923-928.]

Clinical Characteristics and Prognosis of Skin Squamous Cell Carcinoma: A Report of 100 Cases

Yang Qin[#], Guan Wenqiang[#], Huang Rui, Tang Qianlong, Chen Ailin, Fan Yixin, Kang Le, Zhang Peng[#] Contributed equally

School of Clinical Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan, China (Yang Qin, Guan Wenqiang, Tang Qianlong, Chen Ailin, Fan Yixin, Kang Le); Department of Radiotherapy, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Huang Rui, Zhang Peng)

Corresponding author: Zhang Peng, E-mail: izhangpeng@163.com

This study was supported by CSCO-Merck Serono Cancer Research Fund (NO. Y-MT2016-009).

[Abstract] **Objective:** To explore the prognostic factors of cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC), and provide clinical data related to the prognosis of CSCC. **Methods:** A total of 100 patients with pathologically confirmed CSCC who were treated in our hospital between 2011 and 2017 were reviewed and analyzed retrospectively. Factors such as age, gender, location of lesions, maximum lesion diameter, treatment regimen, degree of differentiation and risk stratification were included in the prognosis analysis. Independent risk factors associated with prognosis were analyzed by univariate and multi-

variate analyses. **Results:** The 5-year overall survival (OS) rate was 78.5%; that of patients treated by surgery plus postoperative radiotherapy was 80.7%; that of patients treated by radiotherapy or chemoradiotherapy was 94.1%; and that of patients treated by surgery alone was 51.3%. Age, maximum lesion diameter, and treatment regimen were the main prog-

[收稿日期] 2019-12-18 **[修回日期]** 2020-08-04

[#]共同第一作者

[基金项目] * CSCO-默克雪兰诺肿瘤研究基金(编号: Y-MT2016-009)

[通讯作者] [△]张鹏, E-mail: izhangpeng@163.com

nostic factors of OS as indicated by univariate analysis ($P < 0.05$); and treatment regimen and maximum lesion diameter were independent risk factors as was shown in multivariable analysis ($P < 0.05$). The prognosis of patients treated by radiotherapy or chemoradiotherapy might be superior to that of patients treated by surgery alone ($P < 0.05$). **Conclusion:** Age, maximum lesion diameter and treatment regimen may be used as indicators to evaluate the prognosis of patients with CSCC.

[Key words] Skin squamous cell carcinoma; Surgery; Radiotherapy; Prognosis

原发性皮肤鳞状细胞癌 (cutaneous squamous cell carcinoma, CSCC) 是角质形成细胞的恶性肿瘤,起源于表皮或者皮肤附属器,通常发生在阳光照射的部位,主要是头部及颈部^[1]。CSCC 是第二常见的非黑色素瘤皮肤癌,占皮肤癌的 20% ~ 50%^[2],其发病率在全世界范围内逐渐增加^[3-6]。一项中国的回顾性研究发现, CSCC 在皮肤癌中的占比为 29.4%^[5]。目前大多数 CSCC 可以通过手术治疗,但是仍有一小部分会发生转移,并有较高的发病率和死亡率^[7-8]。据相关研究报道,紫外线、电离辐射、化学致癌物、慢性伤口或疤痕、免疫抑制、HPV 以及 DNA 修复基因异常等均为 CSCC 的危险因素^[3,9-10]。根据临床因素和组织学分级等因素, CSCC 可分为高危 CSCC 和低位 CSCC^[11-12]。无论高危或低位 CSCC,手术仍是主要的治疗方案;若无法手术或手术无法达到根治,可选择联合或者单独放疗及化疗等治疗方案^[13]。有研究表明,肿瘤大小、组织学分化、机体免疫学状态等均可能与预后相关^[2-3,9-10],但尚缺少研究做进一步探讨。本研究旨在回顾性分析本院经治 CSCC 预后风险因素,并分析不同治疗方案、不同危险分层对预后的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本次研究收集了 2011 年 1 月至 2017 年 12 月本院收治的 1 234 例皮肤癌患者的临床资料。其中基底细胞癌 221 例 (17.9%)、鳞癌 279 例 (22.6%)、恶性黑色素瘤 538 例 (43.6%)、其他 196 例 (15.9%)。纳入标准:1) 病理确诊为 CSCC;2) KPS 评分 (karnofsky 功能状态评分标准) ≥ 80 分;3) 临床资料及随访信息完整。排除标准:1) 确诊时已远处转移;2) 二重癌;3) 孕妇;4) 精神疾病史。根据以上标准,共有 100 例 CSCC 患者纳入本研究。

1.2 数据收集

所有患者数据采集均通过电子病例系统收集患者临床资料,包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、家族史、病变部位、肿瘤最大径、分化程度、治疗方案等。

本次研究纳入 100 例 CSCC 患者,根据好发部

位将病变部位分为面部和其他部位^[1],根据病理组织学分化程度,分为高、中、低、未分化四类。根据 NCCN 指南进行回顾性危险分层^[10],分为高危和低位 CSCC。根据治疗方案分为单纯手术组、手术 + 放疗组和放疗/放化疗组 3 组。手术方式均为传统扩大切除术。放疗方式包括:电子线放疗和调强放疗。根治性放疗/放化疗患者中位剂量 70 Gy (总剂量 60 ~ 77.5 Gy),术后辅助放疗患者中位剂量 60 Gy (总剂量 50 ~ 66 Gy),均采用常规分割剂量 (2.0 ~ 2.5 Gy/f)。化疗方案均以铂类为基础,化疗周期为 2 ~ 3 周期。

1.3 随访

初次诊断后的 2 年内:每 3 ~ 12 个月进行一次随访和筛查,以后每 2 年进行一次。对于分期较晚的患者,每 1 ~ 3 个月随访一年,第二年每 2 ~ 4 个月随访一次,第三年每 4 ~ 6 个月随访一次,然后每 6 ~ 12 个月随访一次。随访终点为总生存期 (overall survival, OS)。OS 定义为疾病确诊日期至死亡或随访截止的时间。通过短信、门诊、住院、电话等方式了解患者生存情况,随访日期截止到 2019 年 12 月 13 日。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,绘制年龄、病灶最大径与 OS 的相关性 ROC 曲线,根据最大约登指数确定临界值。采用 Kaplan-Meier 法进行总生存分析,Log-rank 检验对生存率进行单因素分析,COX 回归模型进行多因素分析, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床资料特征

本次研究纳入 100 例 CSCC 患者,中位随访时间 36.3 月。男女比例 1:1,中位年龄 71 岁 (26 ~ 100 岁)。病变位于面部 58 例 (58%)、其他部位 42 例 (42%);其他部位包括肛周、阴部、下肢、头部、颈部、胸部,分别为 3 例、1 例、4 例、32 例、2 例。26 例患者有吸烟史,17 例患者有饮酒史,3 例患者有家族史。组织学高分化 46 例、中分化 15 例、低分化 26

例、未分化 13 例。高危与低危患者分别为 53 例、47 例。手术治疗 55 例,手术 + 放疗 28 例,放疗/放化疗 17 例。电子线放疗 20 例,调强放疗 25 例(表 1)。

根据 CSCC 患者的确诊年龄、病灶最大径与 5 年 OS 的相关性绘制 ROC 曲线。年龄与 5 年 OS 相关性的 AUC 为 0.783 (95% CI:0.670 ~ 0.896), 敏感度为 0.929, 特异度为 0.523, 根据约登指数最大值 0.452, 选取年龄临界值为 70 岁。病灶最大径与 5 年 OS 相关性的 ROC 曲线 AUC 为 0.535 (95% CI:0.360 ~ 0.711), 敏感度为 0.286, 特异度为 0.849, 根据约登指数最大值 0.135, 选取病灶最大径临界值为 5.25 cm(图 1)。本研究中 54 例患者年龄 >70 岁, 17 例患者病灶最大径 >5.25 cm(表 1)。

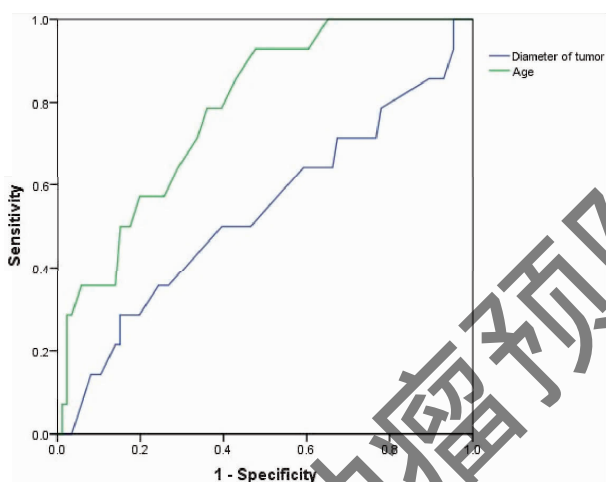


图 1 年龄、病灶最大径与 5 年 OS 的相关性 ROC 曲线
Figure 1. ROC Curve of the Correlation between 5-year OS and Age or Diameter of Tumor

2.2 单因素分析

临床资料的 Log-rank 单因素分析提示:性别、病变部位、吸烟史、饮酒史、家族史、分化程度、危险分层与 CSCC 患者 OS 无显著相关性 ($P = 0.923$ 、 $P = 0.947$ 、 $P = 0.820$ 、 $P = 0.234$ 、 $P = 0.555$ 、 $P = 0.751$ 、 $P = 0.835$); 年龄、病灶最大径、治疗方案与 CSCC 患者 OS 有显著相关性 ($P < 0.05$)。年龄 ≤ 70 岁患者的 5 年生存率优于 >70 岁的患者 ($P < 0.001$), 病灶最大径 >5.25 cm 的患者的 5 年生存率差于病灶最大径 ≤ 5.25 cm 的患者 ($P = 0.004$), 不同治疗方案与 5 年生存率有关 ($P = 0.009$)。单因素分析结果见表 1。

表 1 皮肤鳞状细胞癌患者预后单因素分析

Table 1. Univariate Analysis of Prognostic Factors of CSCC Patients

Variable	N	Log-rank	P
Gender		0.009	0.923
Male	50		
Female	50		
Age (year)		12.384	<0.001
≤ 70	46		
>70	54		
Location of lesions		0.087	0.768
Face	58		
Others	42		
Diameter of tumor (cm)		8.143	0.004
≤ 5.25	83		
>5.25	17		
Degree of differentiation		1.209	0.751
Good	46		
Moderate	15		
Poor	26		
Undifferentiated	13		
Stratification		0.043	0.835
High risk	53		
Low risk	47		
Smoking history		0.052	0.820
No	74		
Yes	26		
Drinking history		1.415	0.234
No	83		
Yes	17		
Family history		0.349	0.555
No	97		
Yes	3		
Treatment regimen		9.419	0.009
Surgery	55		
SPPR	28		
RT/CRT	17		

CSCC: Cutaneous squamous cell carcinoma; SPPR: Surgery plus postoperative radiotherapy; RT: Radiotherapy; CRT: Chemoradiotherapy.

2.3 生存分析

Kaplan-Meier 分析 5 年生存率为 78.5%。生存分析表明年龄大于 70 岁与 5 年生存率降低有关, 大于 70 岁组 5 年生存率较小于 70 岁组差, $P < 0.001$

(图 2A)。病灶最大径大于 5.25 cm 与 5 年生存率降低相关,大于 5.25 cm 组 5 年生存率较小于等于 5.25 组差, $P = 0.004$ (图 2B)。术后辅助放疗与 5 年生存率降低相关,单纯手术组 5 年生存率较术后

辅助放疗组差, $P = 0.02$ (图 2C)。放疗/放化疗与 5 年生存率降低相关,单纯手术组 5 年生存率较放疗/放化疗组差, $P = 0.042$ (图 2D)。术后放疗组与放疗/放化疗组 5 年生存率无统计学差异, $P = 0.14$ 。

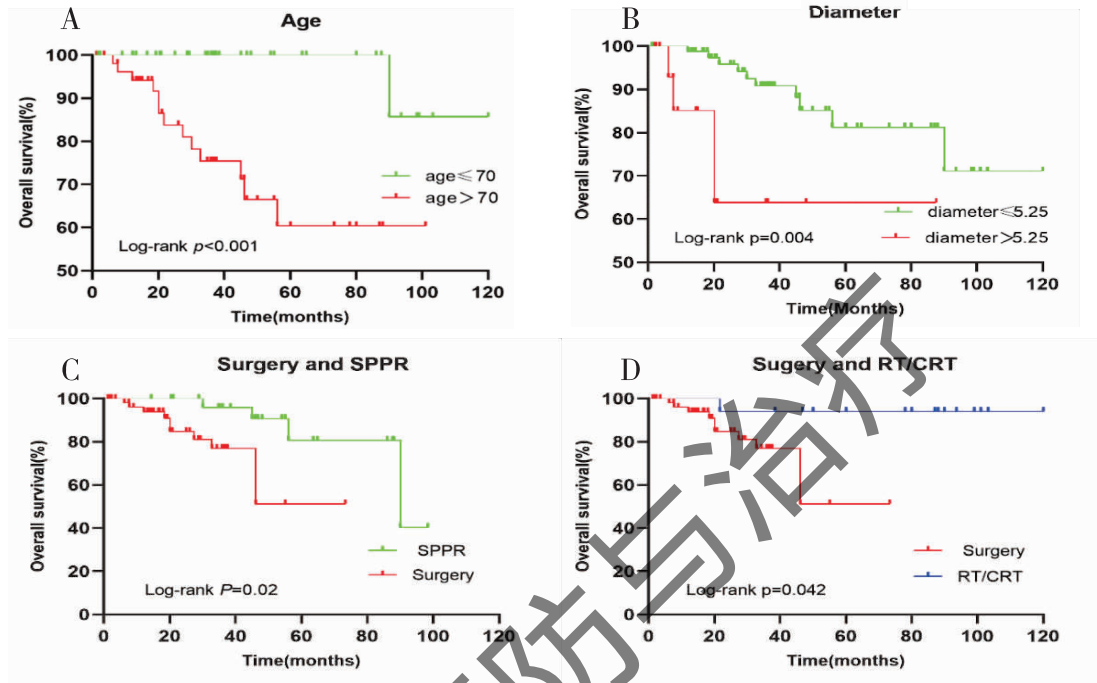


图 2 年龄、病灶最大径、治疗方案与 CSCC 患者生存期的关系
 Figure 2. Relationship between Survival of CSCC Patients and Various Factors
 Abbreviations as indicated in Figure 1.

2.4 多因素 Cox 回归分析

临床资料的多因素分析结果如表 2 所示。将单因素分析结果中差异有统计学意义的自变量(年

龄、病灶最大径、治疗方案)以及没有发现差异有统计学意义,但临床上认为与因变量关系密切的自变量(病变部位、分化程度、风险分层)纳入多因素 Cox 回归分析;结果显示:年龄 > 70 岁的患者死亡风险高于 ≤ 70 岁的患者 HR (95% CI) 为 29.232 (2.531 ~ 337.594),病灶最大径 > 5.25 cm 的患者死亡风险高于 ≤ 5.25 的患者, HR (95% CI) 为 4.673 (1.257 ~ 17.373),单纯放疗或同步放化疗的患者死亡风险低于单纯手术的患者, HR (95% CI) 为 0.045 (0.003 ~ 0.703)。

表 2 皮肤鳞状细胞癌多因素 Cox 回归分析
 Table 2. Multivariate Analysis of Prognostic Factors of CSCC Patients

Variable	HR	95% CI	P
Age (year)			
≤70	1		
>70	29.232	2.531 - 337.594	0.007
Diameter of tumor (cm)			
≤5.25	1		
>5.25	4.673	1.257 - 17.373	0.021
Treatment regimen			
Surgery	1		0.016
SPPR	0.511	0.133 - 1.96	0.327
RT/CRT	0.045	0.003 - 0.703	0.027

Abbreviations as indicated in Table 1.

3 讨论

常见的 CSCC 通常是惰性肿瘤,大多数预后良好。Stratigos 等^[14] 和 Varra 等^[15] 研究者的研究表明,该病患者的 5 年 OS 超过 90%。本研究 5 年 OS 为 78.5%。本研究的 5 年 OS 低的原因可能有如下 3 点:1) 纳入人群不同,前述两项研究未包含中国人群;2) 本次研究纳入高危 CSCC 患者占比较多 (53%);3) 因本院为肿瘤专科医院,患者在就医时

可能存在选择偏倚。

已有大量研究表明,老年、肿瘤大小、组织学分化、化学致癌物、免疫抑制、HPV 以及 DNA 修复基因异常等因素均为 CSCC 的预后危险因素^[2-3, 9-10]。原发性 CSCC 主要发生在 70 岁及以上的患者^[16-17],本研究中位年龄为 71 岁,根据 ROC 曲线确定年龄临界值为 70 岁,多因素分析结果表明年龄是预后的独立危险因素,与 Que 等^[2]和 Aslam 等^[3]的结果一致。可能原因是,随着年龄增加,CSCC 转移的风险也逐渐增高^[15],而转移是 CSCC 的主要疾病相关性死亡原因^[18]。

Clayman 等^[19]一项前瞻性研究分析了 210 例皮肤鳞癌患者,发现病变大于 4cm 是独立的危险因素。Schmulls 等^[20]一项为期 10 年的回顾性队列研究,分析了 985 例 CSCC 患者后,肿瘤直径大于 2 cm 是与不良预后相关的危险因素。本研究病灶最大径临界值为 5.25 cm,与不同研究存在一定差异,可能与现代医学诊疗技术的逐渐提高有关,亦可能与纳入病例数量相对较少等因素相关。病灶最大径是预后的独立危险因素,结果与 Clayman 等^[19]、Schmulls 等^[20]和 Locke 等^[21]的研究结果一致,可能与病灶径线越大,局部复发风险越高相关^[19],或可作为预后的参考指标。

手术是治疗早期 CSCC 的重要方法,放射治疗及化疗等治疗方案仍为补充治疗方案^[13]。放射治疗已广泛运用于皮肤癌的治疗,其中包括 X 线、电子线、近距离治疗^[22-24]。放射治疗能减少正常的健康组织的损伤,对器官完整性及功能有较好的保护作用,特别是对位于鼻部、唇部、眼睑或其周围的肿瘤,应用放疗最初能获得较好的美观效果^[25];对于切缘阴性的术后患者,放疗能减少复发可能性;对于切缘阳性的患者,放疗可作为挽救性治疗^[26]。Hiura 等^[27]人研究表明大剂量放化疗(≥ 50 Gy)与单纯手术的患者预后相当。本研究放疗/放化疗预后优于单纯手术治疗,与 Hiura 等^[27]结果存在差异,可能与样本量较少有关。Apisarnthanarax 等^[28]和 Cañueto 等^[29],研究发现放化疗预后优于术后放疗;本研究发现放疗/放化疗患者与术后放疗患者的 5 年生存率差异无统计学意义($P=0.078$),与上述研究结果存在差异,可能与上述研究对象主要为浸润性较高、分期较晚的 CSCC 患者有关。目前尚无单纯放疗与单纯手术治疗的对比研究,因此放疗/放化疗的有效性有待进一步的大规模前瞻性研究予以验证。

本次研究纳入患者有完整的随访资料,纳入常见临床因素较为全面,研究表明患者年龄、病灶大小、治疗方案与预后相关,或可有效预测患者预后,有助于将患者进一步进行危险分层,指导临床个体化治疗。但本研究仍有一定局限性,即此次研究是单中心回顾性研究,中位随访时间只有 36.3 月,并且样本量相对较少。

总之,本研究结合临床因素及治疗方案分析表明不同年龄、治疗方案、病灶最大径是影响 OS 的独立危险因素。对于手术后切缘阳性的患者,术后放疗可作为挽救性治疗。对于不可手术或不能耐受手术患者,放疗/放化疗也是一种可接受的治疗方案。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Motley R, Kersey P, Lawrence C. Multi-professional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma[J]. Br J Plast Surg, 2003, 56(2): 85-91.
- [2] Que SKT, Zwald FO, Schmulls CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 78(2): 237-247.
- [3] Aslam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2001, 344(13): 975-83.
- [4] Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of world wide incidence of nonmelanoma skin cancer[J]. Br J Dermatol, 2012, 166(5): 1069-1080.
- [5] 高天文, 孙东杰, 李春英, 等. 中国西部两医院 1905 例皮肤恶性肿瘤回顾分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2004, 36(5): 469-472.
- [6] Waldman A, Schmulls C. Cutaneous squamous cell carcinoma [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2019, 33(1): 1-12.
- [7] 李超, 陈永锋. 皮肤鳞状细胞癌的研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2019, 26(1): 49-52.
- [8] Karia PS, Han J, Schmulls CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths

- from disease in the United States, 2012[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68(6) : 957-966.
- [9] Shterzer N, Heyman D, Shapiro B, *et al.* Human papillomavirus types detected in skin warts and cancer differ in their transforming properties but commonly counteract UVB induced protective responses in human keratinocytes [J]. *Virology*, 2014, 468-470 : 647-659.
- [10] Aslam AM, Patel AN. Facial cutaneous squamous cell carcinoma [J]. *BMJ*, 2016, 352 : i1513.
- [11] Work Group, Invited Reviewers, Kim JYS, *et al.* Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(3) : 560-578.
- [12] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. squamous cell skin cancer. version 1. [2019-10-1]. <http://www.nccn.org>.
- [13] Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(17) : 1681-1691.
- [14] Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, *et al.* European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin; Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 128 : 60-82.
- [15] Varra, V, Woody NM, Reddy C, *et al.* suboptimal outcomes in cutaneous squamous cell cancer of the head and neck with nodal metastases [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(10) : 5825-5830.
- [16] Venables ZC, Autier P, Nijsten T, *et al.* Nationwide incidence of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in England [J]. *JAMA Dermatol*, 2019, 155(3) : 298-306.
- [17] Robsahm TE, Helsing P, Veierød MB. Cutaneous squamous cell carcinoma in Norway 1963-2011; Increasing incidence and stable mortality [J]. *Cancer Med*, 2015, 4(3) : 472-480.
- [18] Hollestein LM, de Vries E, Nijsten T. Trends of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands: Increased incidence rates, but stable relative survival and mortality 1989-2008 [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(13) : 2046-2055.
- [19] Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, *et al.* Mortality risk from squamous cell skin cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4) : 759-765.
- [20] Schmultz CD, Karia PS, Carter JB, *et al.* Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: A 10-year, single-institution cohort study [J]. *JAMA Dermatol*, 2013, 149(5) : 541-547.
- [21] Locke J, Karimpour S, Young G, *et al.* Radiotherapy for epithelial skin cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(3) : 748-755.
- [22] Alam M, Nanda S, Mittal BB, *et al.* The use of brachytherapy in the treatment of nonmelanoma skin cancer: A review [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65(2) : 377-388.
- [23] Ouhib Z, Kasper M, Perez Calatayud J, *et al.* Aspects of dosimetry and clinical practice of skin brachytherapy: The American Brachytherapy Society working group report [J]. *Brachytherapy*, 2015, 14(6) : 840-858.
- [24] Miller SJ, Alam M, Andersen J, *et al.* Basal cell and squamous cell skin cancers [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(8) : 836-864.
- [25] Jarbusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, *et al.* Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review of outcomes [J]. *Dermatol Surg*, 2009, 35(4) : 574-585.
- [26] Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, *et al.* European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin; Part 2. Treatment [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 128 : 83-102.
- [27] Hiura A, Yoshino K, Maeda T, *et al.* Chemoradiotherapy could improve overall survival of patients with stage IV cutaneous squamous cell carcinoma; Analysis of 34 cases [J]. *Br J Dermatol*, 2019, 180(6) : 1557-1558.
- [28] Apisarnthanarax S, Dhruva N, Ardeshirpour F, *et al.* Concomitant radiotherapy and chemotherapy for high-risk nonmelanoma skin carcinomas of the head and neck [J]. *Int J Surg Oncol*, 2011, 2011 : 464829.
- [29] Cañueto J, Jaka A, Toll A. the value of adjuvant radiotherapy in cutaneous squamous cell carcinoma: A review [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2018, 109(6) : 476-484.