

CASE REPORT

KERATINIZING SQUAMOUS CELL CARCINOMA NASAL

Sanggam B. Hutagalung¹

¹ Departemen Patologi Anatomi,
Fakultas Kedokteran Universitas
Methodist Indonesia

Korespondensi:
sanggam1973@gmail.com

ABSTRACT

Background. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses are estimated to be 1% of all malignant human neoplasms and 3% of these are found in the head and neck. Typically found at the fifth and seventh ages and the ratio for men and women is 2: 1.

Case report. A case was reported of a man who underwent nasal excision with a clinical diagnosis of lethal midline granuloma suspects. Histopathological examination of masses from nasal tissue showed a tumor mass in the form of squamous epithelial proliferation with oval round core, partly pleomorphic, coarse chromatin, eosinophilic cytoplasma, prominent core child. In some focus it appears keratinous mass formation.

Discussion and result. Based on the results of histopathology examination shows an appropriate picture with the description of keratinizing squamous cell carcinoma. This malignancy is managed surgically. The prognosis depends on the location and size of the tumor.

Keyword. Nasal, Squamous cell carcinoma, Keratinizing.

ABSTRAK

Latar belakang. Tumor ganas rongga nasal dan sinus paranasal diperkirakan sebesar 1% dari seluruh neoplasma ganas manusia dan 3% dari jumlah ini ditemukan pada kepala dan leher. Secara tipikal ditemukan pada dekade ke lima dan ke tujuh kehidupan dan rasio perbandingan antara pria dan wanita adalah sebesar 2:1.

Laporan kasus. Dilaporkan sebuah kasus dari seorang laki-laki yang menjalani tindakan eksisi nasal dengan diagnosa klinis suspek lethal midline granuloma. Dilakukan pemeriksaan secara histopatologi massa dari jaringan yang berasal dari nasal, didapatkan gambaran massa tumor berupa proliferasi epitel squamous dengan inti bulat oval, sebagian pleomorfik, kromatin kasar, sitoplasma eosinofilik, anak inti menonjol. Pada beberapa fokus tampak pembentukan massa keratin.

Diskusi dan kesimpulan. Berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan gambaran yang sesuai dengan gambaran *keratinizing squamous cell carcinoma*. Keganasan ini ditatalaksana dengan pembedahan. Prognosis tergantung pada lokasi dan ukuran tumor tersebut.

Kata kunci. Nasal, Squamous cell carcinoma, Keratinizing.

PENDAHULUAN

Tumor ganas rongga nasal dan sinus paranasal merupakan penyebab kesakitan dan kematian di bidang otorinolaringologi di seluruh dunia.¹ Dan diperkirakan sebesar 1% dari seluruh neoplasma ganas manusia dan 3% dari jumlah ini ditemukan pada kepala dan leher. Secara tipikal ditemukan pada dekade ke lima dan ke tujuh kehidupan dan rasio perbandingan antara pria dan wanita adalah sebesar 2:1. Kebanyakan tumor ini berkembang dari sinus maksilaris.²

Berdasarkan World Health Organization (WHO) squamous cell carcinoma dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori yaitu: keratinizing squamous cell carcinoma (KSCC) dan non keratinizing squamous cell carcinoma (NKSCC). Varian lainnya meliputi basaloid, verukosa dan papiler.^{3,4}

Tipe histologi utama yang sering ditemukan pada tumor ganas region nasal dan sinonasal terdiri dari Squamous cell carcinoma kemudian diikuti dengan Minor salivary gland tumor, Undifferentiated

carcinomas, Lymphoma malignant Adenokarsinoma, dan Melanoma malignant.^{1,3}

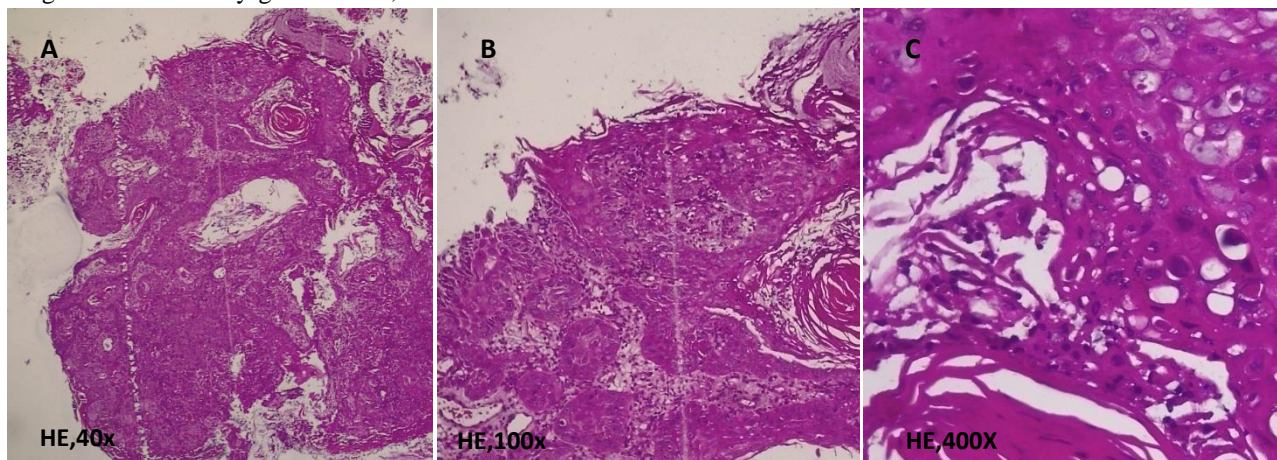
PRESENTASI KASUS

Dilaporkan sebuah kasus seorang laki-laki, yang menjalani tindakan eksisi nasal dilakukan oleh klinisi di rumah sakit haji Medan. Selanjutnya jaringan hasil eksisi dikirimkan ke Bagian Patologi Anatomi RS Haji Medan dan kemudian di beri label dengan nomor 217/H/18.

Pada pemeriksaan makroskopis diterima jaringan berasal dari eksisi nasal (jaringan habis proses).

Pada pemeriksaan mikroskopis jaringan hasil eksisi nasal, tampak sarang sarang tumor terdiri dari proliferasi epitel squamous dengan inti bulat oval sebagian pleomorfik, kromatin kasar, sitoplasma eosinofilik, anak inti menonjol.

Pada beberapa fokus tampak pembentukan massa keratin. Stroma terdiri dari jaringan ikat fibrous dengan sebaran ringan sel radang, pembuluh darah dilatasi dan kongesti disertai pendarahan interstitial. (Gambar 1).



Gambar 1. Mikroskopis jaringan A. Sediaan jaringan hasil eksisi nasal tampak sarang-sarang tumor (HE,40x); B. Proliferasi epitel squamous dengan pembentukan massa keratin (HE,100x); C. Sel dengan inti bulat oval, sebagian pleomorfik, kromatin kasar, sitoplasma eosinofilik, anak inti menonjol. (HE400x).

DISKUSI

Keratinizing squamous cell carcinoma adalah keganasan epitel berasal dari epitel permukaan sinonasal dan menunjukkan diferensiasi dari epitel squamous. Tumor ini sangat jarang terjadi, berasal dari mukosa sinonasal respirasi dan mempunyai tingkat keganasan yang paling umum terjadi. Tumor

ini disebut juga dengan epidermoid carcinoma.^{5,6} Secara umum dibagi menjadi well differentiated, moderately differentiated, dan poorly differentiated. Pada well differentiated biasanya jarang terjadi. Sebagian besar pada keratinizing squamous cell carcinoma ini dapat muncul sebagai bentuk moderately differentiated atau poorly differentiated.⁶

WHO classification of tumours of the nasal cavity, paranasal sinuses and skull base

Carcinomas		Borderline/low-grade malignant soft tissue tumours	
Keratizing squamous cell carcinoma	8070/3	Ossified type fibrosarcoma	8821/1
Non-keratinizing squamous cell carcinoma	8072/3	Sinonasal gliangiosarcoma	9100/1
Spindle cell squamous cell carcinoma	8074/3	Solitary fibrous tumour	8815/1
Lymphoepithelial carcinoma	8080/3	Epithelioid haemangiopericytoma	9133/3
Sinonasal undifferentiated carcinoma	8090/3		
NUT carcinoma	8092/3*	Benign soft tissue tumours	
Neuroendocrine carcinomas		Leiomyoma	8890/0
Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3	Haemangioma	9120/0
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Schwannoma	9560/0
Adenocarcinomas		Neurofibroma	9540/0
Intralacrymal type adenocarcinoma	8144/3	Other tumours	
Non-intralacrymal type adenocarcinoma	8143/3	Meningeoma	9530/0
		Sinonasal sarcoma	9310/0
		Chondromesenchymal hamartoma	
Teratocarcinoma	9081/3		
		Haematolymphoid tumours	
Sinonasal papillomas		Extranodal NK/T-cell lymphoma	9710/3
Sinonasal papilloma, inverted type	8121/1	Extracranial plasmacytoma	9734/3
Sinonasal papilloma, oncocytic type	8121/1		
Sinonasal papilloma, exophytic type	8121/0	Neuroectodermal/melanocytic tumours	
		Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumour	3640/3
Respiratory epithelial lesions		Olfactory neuroblastoma	9520/3
Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma		Mucosal melanoma	8720/3
Serous mucous hamartoma			
		<small>The histology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) 4th Edition. Structure is coded 0 for benign tumours, 1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour, 2 for carcinoma in situ and grade III intracranial neoplasms, and 3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous 3rd Edition classification, using the current changes in our understanding of these lesions. *These new codes were approved by the WHO/ICD-O Committee for ICD-O.</small>	
Salivary gland tumours			
Pleomorphic adenoma	8940/0		
Malignant soft tissue tumours			
Fibrosarcoma	8810/3		
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	8820/3		
Leiomyosarcoma	8830/3		
Rhabdomyosarcoma, NOS	8900/3		
Embryonal rhabdomyosarcoma	8910/3		
Alveolar rhabdomyosarcoma	8920/3		
Pleomorphic rhabdomyosarcoma, adult type	8930/3		
Spindle cell rhabdomyosarcoma	8912/3		
Angiosarcoma	9125/3		
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9542/3		
Epithelioid sinonasal sarcoma	9045/3*		
Synovial sarcoma	9043/3		

Tabel 1. Klasifikasi WHO untuk tumor rongga hidung dan sinus paranasal⁵

Lokasi terutama ditemukan di dalam sinus maksilaris (sekitar 60-70%), diikuti oleh kavum nasi (sekitar 10-15%) dan sinus sfenoidalis dan frontalis (sekitar 1%), tumor ini tumbuh dengan cepat dan menginfiltrasi tetapi metastasis ke kelenjar getah bening jarang. Untuk tumor yg lokasi pada rongga hidung kelangsungan hidup 5 tahun sekitar > 50%, sedangkan pada lokasi sinus maksilaris < 25%.^{5,7} Penyebab dari tumor ini masih belum diketahui dengan pasti, tetapi diduga beberapa zat kimia atau bahan industri merupakan penyebab antara lain nikel, debu kayu formaldehid, kromium, dan lain-lain. Pekerja di bidang ini mendapat kemungkinan terjadinya keganasan sinonasal jauh lebih besar. Alkohol, asap rokok, diduga meningkatkan kemungkinan terjadinya keganasan. Sedangkan kasus non keratinizing squamous cell carcinoma paling sering disebabkan oleh HPV^{1,3,8,9}

Manifestasi klinis umumnya adalah berupa rasa penuh atau hidung tersumbat, epistaksis, rinorea, nyeri, parastesia, pembengkakan pada hidung, pipi atau palatum, adanya massa pada kavum nasi, pada kasus lanjut dapat terjadi proptosis, diplopia atau lakrimasi.^{5,10} Diagnosis dapat ditegakkan melalui

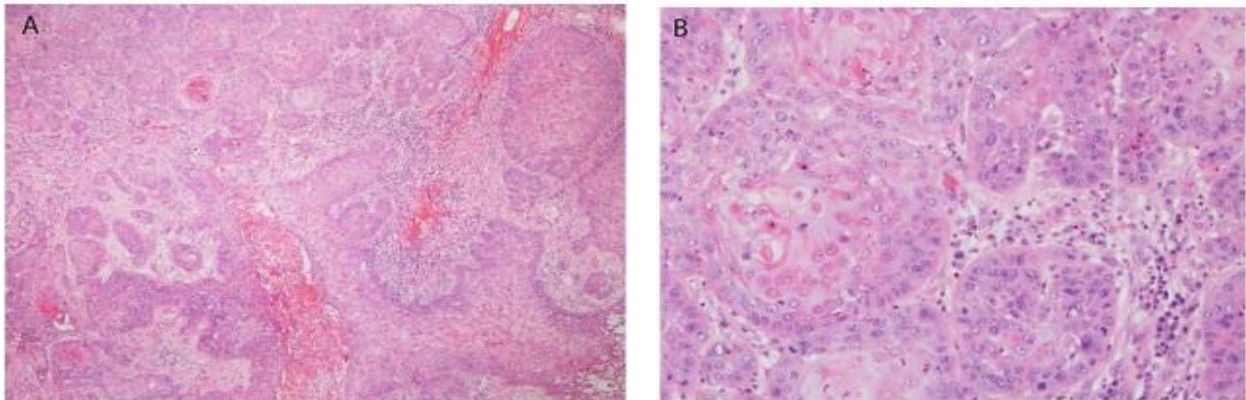
anamnesis, disertai pemeriksaan fisik. Pemeriksaan penunjang, seperti radiologic imaging, penting untuk menentukan staging. CT Scan, untuk menilai struktur tulang sinus paranasal, MRI dipergunakan untuk membedakan sekitar tumor dengan soft tissue, dan membedakan sekresi di dalam nasal yang tersumbat dari space occupying lesion. Diagnosis pasti ditegakkan berdasarkan pemeriksaan histopatologi. Jika tumor tampak di kavum nasi atau rongga mulut, maka biopsi mudah dan harus segera dilakukan melalui tindakan rinoskopi atau melalui operasi.^{2,4}

Secara makroskopik, keratinizing squamous cell carcinoma kemungkinan berupa exophytic, fungating atau papiler. Biasanya mudah rapuh, berdarah, terutama berupa nekrotik, atau infiltratif.^{5,7,8}

Secara histologi, tumor ini identik dengan squamous cell carcinoma dari lokasi mukosa lain pada daerah kepala dan leher. Ditemukan diferensiasi squamous, di dalam bentuk keratin (sitoplasma eosinofilik, dan atau intercellular bridges. Tumor tersusun di dalam sarang-sarang, massa atau sebagai kelompok kecil sel-sel individual. Karsinoma ini

dinilai berupa differensiasi baik, sedang, atau buruk.

(Gambar 2)^{1,4,5}



Gambar 2. Keratinizing squamous cell carcinoma. A. Pada pembesaran rendah ; B. Dengan pembesaran yang lebih tinggi menunjukkan sel tumor dengan fokus keratin.¹

Penentuan stadium klinis penting untuk mengetahui prognosis, terkait dengan keterlibatan lebih dari satu daerah anatomi, dan perluasan di luar

rongga hidung atau sinus paranasal dan metastasis kelenjar getah bening regional.^{3,9}

TNM classification of carcinomas of the nasal cavity and paranasal sinuses	
TNM classification^a	
T - Primary tumour	
T1	Primary tumour cannot be assessed
T2	No evidence of primary tumour
T3	Carcinoma in situ
Maxillary sinus	
T1	Tumour limited to the antral mucosa, with no erosion or destruction of bone
T2	Tumour causing bone erosion or destruction, including extension into hard palate and/or inside nasal mesula, except extension to posterior wall of maxillary sinus and pterygoid plates
T3	Tumour invades any of the following: bone of posterior wall of maxillary sinus, subcutaneous tissues, floor or medial wall of orbit, pterygoid fossa, ethmoid sinuses
T4a	Tumour invades any of the following: anterior orbital contents, skin of cheek, pterygoid plates, infratemporal fossa, orbitiform plate, sphenoid or frontal sinuses
T4b	Tumour invades any of the following: orbital apex, dura, brain, middle cranial fossa, cranial nerves other than maxillary division of trigeminal nerve (V2), nasopharynx, clivus
Nasal cavity and ethmoid sinus	
T1	Tumour limited to one subsite of nasal cavity or ethmoid sinus, with or without bony invasion
T2	Tumour involves two subsites in a single site or extends to involve an adjacent site within the nasosphenoidal complex, with or without bony invasion
T3	Tumour extends to invade the medial wall or floor of the orbit, maxillary sinus, palate, or orbitiform plate
T4a	Tumour invades any of the following: anterior orbital contents, skin of nose or cheek, minimal extension to anterior cranial fossa, pterygoid plates, sphenoid or frontal sinuses
N - Regional lymph nodes (i.e. the cervical nodes)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, ≤ 3 cm in greatest dimension
N2	Metastasis as specified in N2a, N2b, or N2c below
N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, > 3 cm but ≤ 6 cm in greatest dimension
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, all ≤ 6 cm in greatest dimension
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, all ≤ 6 cm in greatest dimension
N3	Metastasis in a lymph node > 6 cm in greatest dimension
Note: Medline nodes are considered ipsilateral nodes.	
M - Distant metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Stage grouping	
Stage 0	Tis N0 M0
Stage I	T1 N0 M0
Stage II	T2 N0 M0
Stage III	T1-2 N1 M0
	T3 N0-1 M0
Stage IVA	T1-3 N2 M0
	T4a N0-2 M0
Stage IVB	T4b Any N M0
	Any T N3 M0
Stage IVC	Any T Any N M1
<small>^aAdapted from Edge et al. (2024) - used with permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois; the original and primary source for this information is the TNM Classification of Malignant Tumours.</small>	

Tabel 2. Klasifikasi TNM untuk tumor ganas hidung dan sinus paranasal⁵

Varian dari squamous cell carcinoma lainnya termasuk diantaranya yaitu: papillary (exophytic squamous cell carcinoma) lokasi tersering pada laring, rongga mulut dan orofaring dengan ukuran tumor bisa berkisar antara 2 mm hingga 4 mm. Secara histologi memiliki pola pertumbuhan seperti finger dan adanya fibrovascular cores, keratinisasi biasanya tidak ada, mayoritas SCC papiler ini adalah stadium

rendah.^{6,7} Pada verucos carcinoma dapat terjadi di semua lokasi di bagian atas saluran aerodigestif, yang paling sering rongga mulut, laring. Gejala biasanya obstruksi saluran napas dan disfagia, penyebab biasanya oleh karena penggunaan tembakau. Pembedahan adalah terapi definitif untuk verrucos carcinoma setelah radioterapi, sering terdeteksi setelah stadium lanjut.^{4,7,8} Sedangkan pada basaloid

squamous cell carcinoma memiliki lokasi seperti pada hipofaring, laring supraglotic, rongga mulut, lidah, amandel dan palatum. Kurang sering terjadi pada saluran sinonasal, berasal dari diferensiasi sel basal. Gambaran histologinya tersusun dalam pola pertumbuhan padat, lobular, cribriform, trabekula dan kistik. Salah satu khas nya adalah komponen basaloid yang terdiri dari sel-sel kecil dengan inti hiperkromatik. Penanganannya dengan pembedahan, radioterapi dan kemoterapi. Tumor ini sangat agresif, sangat invasive dan metastatic.^{5,7,8}

Berdasarkan tipe histology yang paling sering ditemukan pada tumor ganas regio nasal dan sinonasal setelah squamous cell carcinoma adalah non keratinizing squamous cell carcinoma, tumor ini merupakan tumor yang berbeda dari traktus sinonasal yang dikarakteristikan dengan pola plexiform. Tumor ini dinilai dengan diferensiasi sedang sampai buruk. Diferensiasi buruk sulit dikenal sebagai squamous. Undifferentiated carcinoma merupakan karsinoma yang jarang ditemukan, sangat agresif, dan histogenesisnya tidak pasti.^{1,6,7} Gambaran mikroskopik berupa proliferasi hiperselular dengan pola pertumbuhan yang bervariasi, termasuk trabekular, pola seperti lembaran pita, lobular dan organoid. Pemeriksaan tambahan seperti imunohistokimia, mikroskop electron dan biologi molekuler seringkali diperlukan dalam diagnosis undifferentiated carcinoma dan dapat membedakan ini dari keganasan lainnya. Limfoma malignant yang timbul di dalam kavum nasi berasal dari sel natural killer (NK), limfoma paranasal jarang ditemukan, umumnya dijumpai di negara Asia.

Sel-sel limfoma ukurannya bervariasi mulai dari kecil, sedang hingga berukuran besar. Sel-sel memiliki sitoplasma pucat. Beberapa kasus berhubungan dengan infiltrate inflamatori yang mengandung limfosit kecil, histiosit, sel plasma dan eosinofil. Adenokarsinoma sinonasal dikenal sebagai tumor glandular malignant dan tidak menunjukkan gambaran spesifik.^{9,11,12} Adenokarsinoma dijumpai 10 hingga 14% dari keseluruhan tumor ganas nasal dan sinus paranasal. Secara klinis merupakan neoplasma yang agresif local, tumor ini timbul di dalam kelenjar salivary minor. Sering ditemukan pada sinus maksilaris dan etmoid. Prognosis biasanya jelek

disebabkan karena penyebaran local tanpa adanya metastasis. Melanoma malignant biasanya ditemukan pada usia 50 tahun. Di dalam kavum nasi lokasi yang paling sering ditemukan adalah daerah posterior, septum nasal. Tumor menyebar melalui aliran darah dan limfatik. Metastatik nodul servikal dapat ditemukan pada pemeriksaan awal.^{8,10,11,12}

Secara imunohistokimia, subtype keratinisasi dan non keratinisasi memiliki pola pewarnaan imunohistokimia yang sama umumnya mengekspresikan imunopositif dengan CK5/6, p63, p40, CK8 dan CK13,3,6,15. Diagnosa banding dari tumor ini adalah pseudoepitheliomatous hyperplasia, paling sering dikaitkan dengan ulkus mukosa dan mungkin berhubungan dengan rhinoscleroma, infeksi jamur dan penyakit neoplastik tumor sel granular, limfoma dan tumor fibrohistiocytic, sel-sel uniform, tidak ada mitosis. Schneiderian dan squamous papillomas dapat menjadi ganas. Memiliki pertumbuhan inverted epithelial, invasi sel dan mitosis. Diagnosis SCC dapat dipertimbangkan meskipun invasi stroma tidak ada, gambaran klinis dan radiologi dapat membantu dalam mendiagnosis. Oropharyngeal carcinoma dapat menunjukkan komedonekrosis dengan pola basaloid dan infiltrasi limfoid, biasanya disebabkan oleh HPV.^{9,10}

Penatalaksanaan daripada keratinizing squamous cell carcinoma ini bervariasi tergantung dari stadium, dan karakteristik histopatologi. Namun dengan pembedahan merupakan terapi utama, diikuti dengan radioterapi dan kemoterapi. Untuk tumor nasal T1 dan T2 diterapi dengan pembedahan, sementara T3 dan T4 dengan radioterapi. Jika tumor terjadi pada stadium awal (stadium I atau II) biasanya dengan pembedahan, sedangkan pada stadium III dan IV dilakukan kemoterapi.^{1,4,7}

Prognosis pada karsinoma rongga hidung umumnya lebih baik dibandingkan dari karsinoma paranasal. Perbedaan ini mungkin sebagian karena karsinoma sinus terjadi pada stadium lebih tinggi. Banyak sekali faktor yang mempengaruhi prognosis keganasan nasal dan sinus paranasal, cara tepat dan akurat. Faktor-faktor tersebut seperti perbedaan diagnosis histology, asal tumor primer, perluasan tumor, pengobatan yang diberikan sebelumnya, status batas sayatan, terapi adjuvant yang diberikan, status

imunologis, lamanya follow-up dan banyak lagi faktor lain yang dapat mempengaruhi terhadap agresivitas penyakit dan hasil pengobatan yang tentunya berpengaruh juga terhadap prognosis penyakit ini. Walaupun demikian, pengobatan yang agresif secara multimodalitas akan memberikan hasil yang terbaik dalam mengontrol tumor primer dan akan meningkatkan angka ketahanan hidup 5 tahun sebesar 75% untuk seluruh stadium tumor.^{2,4,5}

KESIMPULAN

Telah dilaporkan sebuah kasus dari seorang laki-laki yang menjalani tindakan eksisi nasal. Dari hasil pemeriksaan histopatologi tampak massa tumor terdiri dari proliferasi epitel squamous dengan inti bulat oval sebagian pleomorfik, inti membesar, N/C ratio meningkat, kromatin kasar dengan anak inti menonjol, sitoplasma eosinofilik. Pada fokus tertentu dijumpai adanya massa keratin. Prognosa keratinizing squamous cell carcinoma adalah kurang baik oleh karena faktor dari stadium dan lokasi nya. Dari hasil pemeriksaan histopatologi tersebut maka dapat disimpulkan kasus ini adalah suatu Keratinizing squamous cell carcinoma.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lewis J.S Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: A Review with Emphasis on Emerging Histologic Subtypes and the Role of Human Papillomavirus .
2. Head and Neck Pathol (2016) 10:60-67 DOI 10.1007/s12105-016-0692
3. Danesh S.A, Sarafraz A, Chamani M, Derakhsandekh H. Paranasal sinuses malignancies: A 12 year review of clinical characteristics. Med Oral Patol Oral Cir Bucal.2016 Sep 1;21 (5): e626-30
4. Baniadam A, Moezzi N, Mohammadian B. Nasal squamous cell carcinoma in a cow. Turk J Vet. Anim. 2010;34(3):303-305 doi: 10.3906/vet-0811-21
5. Kilic S, Pratik A.S, Maarchiano E.J, Patel R.H, Baredes S, Liu J.K, Eloy J.A. Malignant Primary Neoplasms of the Nasal Cavity and Paranasal Sinus. Curr Otorhinolaryngol Rep DOI 10.1007/s40136-016-0134-0
6. Bishop J.A, Bell D, Westra W.H. Keratinizing squamous cell carcinoma .Elnaggar A, Chan J.K, Grandis J.R, Takata T, Slootweg P.J. WHO Classification of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC: 2017.p.13-5
7. Cardesa A, Alos L, Franchi A. Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. Slootweg P.J, Cardesa A. Pathology of the Head and Neck. Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2006.p.40-52
8. Weiss, Suster, Cote, Weidner, In: Modern Surgical Pathology 9th ed. Saunders Elsevier; 2009.p.158-65
9. Bishop J.A, Thompson L.D, In: Malignant Neoplasms of the Nasal Cavity, Paranasal Sinuses, and Nasopharynx. Elsevier.2018.p.52-8
10. Thompson L.D. Malignant Neoplasm of the Nasal Cavity, Paranasal Sinuses, and Nasopharynx, Goldblum J.R, Thompson L.D In: Head and Neck Pathology Saunders ; 2013 Chapter 3 p.56-78
11. Yuan S, Rifat manan A.S, Nasal cavity, paranasal sinuses, nasopharynx keratinizing squamous cell carcinoma [cited 2014 Jan Available from: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/nasalkeratinizing.html>
12. Thompson L.D. Squamous cell carcinoma variants of the head and neck. Current Diagnostic Pathology (2003)9 p.384-96 DOI: 10.1016/S0968-6053
13. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Mavehy J, Peris K, Zalaudek I, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. European Journal of Cancer (2015)