

## CANCERUL PIELII

### Generalitati

Carcinomul cutanat cu celule scuamoase (cSCC) este al doilea cel mai frecvent cancer de piele și unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer în general în Statele Unite. Se estimează că 3,5 milioane de cazuri de cancer de piele nonmelanomic au fost diagnosticate în Statele Unite în 2006; dintre aceștia, aproximativ 80% au fost carcinom bazocelular (BCC) și 20% au fost cSCC.

În ciuda cunoștințelor sporite și a educației publice cu privire la cauzele cancerului de piele și modurile de prevenire, incidența cSCC continuă să crească la nivel mondial. Această incidență în creștere este probabil multifactorială; cauzele speculate ale creșterii includ îmbătrânirea populației, o detecție îmbunătățită, o utilizare sporită a patului de bronzat și factori de mediu, cum ar fi epuizarea stratului de ozon.

Majoritatea cSCC sunt localizate în regiunea capului și gâtului, iar excizia extinsă necesară într-un stadiu avansat al bolii poate provoca desfigurare. În plus, s-a demonstrat că costul tratamentului reprezintă o povară semnificativă pentru sănătatea publică. Într-un studiu al populației din SUA, tratamentul cancerelor de piele nonmelanomice s-a clasat pe locul cinci printre cele mai scumpe tipuri de cancer de tratat în regiunea capului și gâtului.

Carcinomul bazocelular (BCC) și carcinomul cu celule scuamoase (SCC) al pielii sunt denumite împreună cancer de piele non-melanom (NMSC). NMSC-urile sunt cele mai frecvent diagnosticate neoplasme maligne printre indivizii americani albi non-hispanici. Cu toate acestea, statistici fiabile sunt dificil de obținut deoarece mulți pacienți sunt tratați în ambulatoriu.

Institutul Național al Cancerului estimează că aproximativ trei milioane de cazuri noi de NMSC au fost diagnosticate în 2012.

În ciuda prevalenței lor ridicate, aceste NMSC sunt rareori fatale, deoarece reprezintă mai puțin de 0,1 la sută din toate decesele pacienților cauzate de cancer. SCC sunt mai agresive din punct de vedere biologic, iar leziunile neglijate pot pune viața în pericol din cauza extensiei locale sau a metastazelor. Prin contrast, BCC doar foarte rar pune viața în pericol.

În majoritatea covârșitoare a cazurilor, pacienții cu NMSC pot fi gestionați cu succes printr-o varietate de proceduri simple (de exemplu, crioterapie, chiuretaj și electrodesicare, tratamente topice și intralezionale sau excizie chirurgicală simplă). Când leziunile sunt mai avansate, alte abordări terapeutice locale (de exemplu, chirurgia micrografică Mohs, rezecția chirurgicală mai extinsă sau radioterapie [RT]) pot fi utilizate pentru a controla boala locoregională. Utilizarea terapiei sistemice este limitată la pacienții cu metastaze la distanță sau cu boală local avansată care nu pot fi gestionate în mod adecvat prin intervenție chirurgicală sau RT.

Opțiunea de tratamente sistemice pentru BCC și SCC ale pielii care nu sunt susceptibile de terapii locale sunt discutate aici. Diagnosticul și tratamentul carcinoamelor bazocelulare și scuamoase localizate sunt discutate separat.

## **Epidemiologie**

Cancerle de piele sunt cancerle cel mai frecvent diagnosticate în Statele Unite. Determinarea numărului de cSCC (carcinom cutanat cu celule scuamoase) este totuși dificilă, deoarece raportarea acestor cazuri la registrele de cancer nu este necesară. Un raport a estimat că în 2012, au existat peste 5,4 milioane de cancer de piele nonmelanomic în Statele Unite, cu peste 3,3 milioane de persoane tratate.

Dintre cancerle de piele nonmelanomice, aproximativ 80% sunt carcinom bazocelular (BCC) și 20% sunt carcinom cu celule scuamoase (SCC). Astfel, cSCC este al doilea cel mai frecvent cancer de piele și unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer în general în Statele Unite.

### **Incidenta in crestere**

În ciuda cunoștințelor sporite și a educației publice cu privire la cauzele cancerului de piele și la importanța evitării expunerii prelungite la soare, incidența cSCC (carcinom cutanat cu celule scuamoase) continuă să crească la nivel mondial. Un studiu din Coreea de Sud care analizează incidența cancerului de piele între 1999 și 2014 a constatat că incidența SCC în acea țară a crescut constant în acei ani. În Rochester, Minnesota, ratele anuale de incidență ajustate în funcție de vârstă pentru SCC la 100.000 de femei au crescut de la 47 de cazuri în 1986 la 100 de cazuri în 1992; ratele corespunzătoare pentru bărbați au crescut de la 126 de cazuri la 191 de cazuri la 100.000 de locuitori.

Această incidență în creștere este probabil multifactorială; Cauzele speculate includ îmbătrânirea populației, detecția îmbunătățită, utilizarea crescută a paturilor de bronzat și factorii de mediu, cum ar fi epuizarea stratului de ozon.

În plus, numărul de pacienți sub terapie imunosupresoare, utilizat în transplantul de organe solide și în diferite afecțiuni reumatologice și dermatologice, este în creștere. După cum s-a menționat anterior, primitorii de transplant de organe solide au un risc semnificativ crescut de formare a SCC. Metastazele pot fi, de asemenea, mai frecvente în acest grup.

### **Date demografice legate de geografie**

Pacienții care locuiesc aproape de ecuator au tendința de a prezenta cSCC la o vârstă mai mică decât pacienții care locuiesc mai departe de acesta.

Cea mai mare incidență a cSCC are loc în Australia, unde au fost raportate incidente de cancer de piele non-melanom de până la 1,17 la 100, o rată de 5 ori mai mare decât toate celelalte tipuri de cancer combinate. Incidența mare se datorează probabil numărului mare de oameni cu pielea deschisă la culoare din această regiune care au fost expuși extins la soare.

### **Date demografice legate de rasă**

SCC este a doua cauză de cancer de piele la persoanele albe. Persoanele de origine irlandeză sau scoțiană au cea mai mare prevalență în Statele Unite. SCC este relativ neobișnuit la persoanele de origine africană sau asiatică. Cu toate acestea, SCC la persoanele de culoare are o rată de mortalitate mai mare, probabil din cauza diagnosticului întârziat, deoarece tumorile sunt mai probabil să apară în zonele protejate de soare la acești indivizi, inclusiv scalpul și locurile de leziuni și cicatrici anterioare.

### **Date demografice legate de sex și vârstă**

SCC apare la bărbați de 2-3 ori mai frecvent decât la femei, cel mai probabil ca urmare a expunerii cumulate mai mari la UV pe parcursul vieții la bărbați. Această expunere crescută se poate datora participării mai mari a bărbaților la ocupații care implică o expunere mai semnificativă la lumina soarelui sau la alte pericole profesionale, cum ar fi funinginea, uleiurile sau gudroanele.

Vârsta tipică la prezentarea pentru SCC este de aproximativ 70 de ani. Totuși, aceasta variază foarte mult și în anumite grupuri cu risc ridicat (de exemplu, primitorii de transplant de organe, pacienții cu epidermoliză buloasă), SCC se manifestă adesea la o vârstă mult mai tânără.

### **Etiologie**

Expunerea la factorii de stres care promovează cancerul și răspunsul organismului la aceste expuneri (răspunsul gazdei) promovează dezvoltarea cSCC (carcinom cutanat cu celule scuamoase).

**Factori de risc** Factorii de risc pentru cancerul de piele non-melanom includ următorii:

1. Expunerea la soare este cel mai important. Are un efect carcinogen direct și unul indirect de imunosupresie.
2. Iradierea pentru afecțiuni benigne.
3. Imunosupresie (transplant renal, SIDA)
4. Expunerea la arsenic
5. Boli genetice: - xeroderma pigmentosum  
- sindromul nevului bazo-celular
6. Infecție cu virusul papiloma uman
7. Leziuni precanceroase:
  - keratoza actinică, în care riscul de malignizare este <1%
  - Boala Bowen
  - Eritroplazia Querat
  - cornul cutanat

*Expunerea cronică la UVR*, cum ar fi prin paturile de bronzat, tratamentele medicale UV sau expunerea cumulativă la soare pe parcursul vieții, este cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea cSCC. UVR este un mutagen cunoscut capabil de a induce deteriorarea ADN-ului care poate duce la transformarea keratinocitelor. De asemenea, s-a demonstrat că UVR modifică răspunsul imunitar cutanat, lăsând pielea susceptibilă la formarea tumorii.

Sunt bine cunoscuți o serie de indici surogat ai expunerii cronice la UVR de la soare. Dovezile epidemiologice sugerează că proximitatea geografică de ecuator, antecedentele de leziuni precanceroase sau cancere de piele anterioare, vârsta înaintată și sexul masculin predispun un individ la dezvoltarea cSCC.

*Imunosupresia* este, de asemenea, din ce în ce mai recunoscută ca un factor de risc pentru dezvoltarea cancerului de piele; acest lucru este valabil pentru imunosupresia iatrogenă și noniatrogenă [de exemplu, la primitorii de transplant de organe și, respectiv, la persoanele cu virusul imunodeficienței umane (HIV)]. Indiferent de motivul imunosupresiei, cSCC care apare în contextul imunosupresiei prezintă un curs mai agresiv, cu o rată mai mare de recidivă locală, metastază și deces.

**Istoria arsurilor solare.** Persoanele care au avut arsuri solare sunt predispuse la dezvoltarea SCC.

**Ten deschis și culoarea ochilor.** Persoanele cu ten deschis (piele deschisă care pistruieste și arde ușor), ochi de culoare deschisă (albaștri, verzi sau alți ochi de culoare deschisă) și păr de culoare deschisă (roșu sau blond) care au fost expuse substanțial la lumina soarelui sunt cu risc crescut de a dezvolta cancer de piele non-melanom.

**Istoric familial sau antecedente personale** de CBC, SCC, keratoză actinică, sindrom de nev displazic familial sau nevi atipici.

**Inflamație cutanată cronică.** Persoanele cu inflamație cutanată cronică, așa cum se observă în ulcerele cutanate de lungă durată, sunt predispuse la dezvoltarea SCC.

**Suprimarea imunității.** Beneficiarii de transplant de organe care primesc medicamente imunosupresoare și persoanele cu boli imunosupresoare au un risc crescut de a dezvolta cancer de piele, în special SCC.

**Alte expuneri la mediu.** Expunerea la arsenic și radiațiile terapeutice cresc riscul de SCC cutanat.

## Fiziopatologia

Transformarea malignă a keratinocitelor epidermice normale este semnul distinctiv al cSCC. Un eveniment patogen critic este dezvoltarea rezistenței apoptotice prin pierderea funcțională a TP53, o genă supresoare tumorală bine studiată. Mutațiile TP53 sunt observate în peste 90% dintre cancerurile de piele diagnosticate în Statele Unite, precum și în majoritatea leziunilor cutanate precursorale, ceea ce sugerează că pierderea TP53 este un eveniment precoce în dezvoltarea cSCC.

UVR provoacă leziuni ale acidului dezoxiribonucleic (ADN) prin crearea de dimeri de pirimidină, un proces despre care se știe că are ca rezultat mutația genetică a TP53. La expunerea ulterioară la UVR, keratinocitele suferă expansiune clonală, dobândind alte defecte genetice, conducând în cele din urmă la cSCC invaziv.

Se crede că multe alte anomalii genetice contribuie la patogeneză cSCC, inclusiv mutațiile BCL2 și RAS. De asemenea, modificările căilor de transducție a semnalului intracelular, inclusiv receptorul factorului de creștere epidermic (EGFR) și ciclo-oxigenaza (COX), s-au dovedit a juca un rol în dezvoltarea cSCC.

Carcinomul cu celule scuamoase in situ (CIS), denumit uneori boala Bowen, este un precursor al cSCC invaziv. Caracteristicile acestei leziuni includ atipie nucleară, mitoze frecvente, pleomorfism celular și diskeratoză, parakeratoză și hiperkeratoză.

CIS se diferențiază de keratoza actinică, o leziune cutanată precanceroasă similară, prin implicarea pe toată grosimea epidermei în CIS. cSCC invaziv este diferențiat de CIS și keratoza actinică prin invadarea membranei bazale de către celulele cu aspect malign. În cazul cSCC invaziv, în derm se găsesc cuiburi de celule atipice, înconjurate de un infiltrat inflamator.

cSCC convențional poate fi împărțit în următoarele patru grade histologice, pe baza gradului de atipie nucleară și de keratinizare găsit:

*Bine diferențiat* - caracterizat prin nuclei cu aspect mai normal, cu citoplasmă abundentă și perle extracelulare de cheratină

*Moderat diferențiat* - prezintă caracteristici intermediare între leziuni bine diferențiate și slab diferențiate

*Slab diferențiat* - Arată un grad ridicat de atipie nucleară cu mitoze frecvente, un raport nuclear-citoplasmatic mai mare și o cheratinizare mai mică

*Foarte nediferențiat* - Afișează celule epiteliale care pot fi dificil de diferențiat de celulele mezenchimale, melanom sau limfom

### **Clasificarea tumorilor cutanate**

Carcinomul bazocelular (este cel mai frecvent)

Carcinomul bazocelular nodular ulcerat

Carcinomul bazocelular superficial

Carcinomul bazocelular sclerozant (morfeiform) cu creștere agresivă

Carcinom bazocelular pigmentat

Carcinom scuamocelular

Carcinom scuamocelular

Boala Bowen (carcinom in situ)

Tumori cutanate rare:

Carcinomul apocrin

Carcinomul ecrin

Carcinomul sebaceu

Tumoră cu celule Merkel

Boala Paget extramamară

Alte tipuri de boli maligne ale pielii includ următoarele:

Melanomul.

Limfoame cutanate cu celule T (de exemplu, micoză fungoida inclusiv sindromul Sézary).

Sarcomul Kaposi.

Tumori maligne metastatice de la diferite situsuri primare.

Cele mai frecvente cancere cutanate sunt carcinomul bazocelular (BCC), carcinomul cu celule scuamoase (SCC) al pielii și leziunile neinvazive aferente cheratozei actinice (văzută de unii patologi ca o variantă a SCC in situ). BCC și SCC sunt ambele de origine epitelială.

### **Carcinom bazocelular**

BCC(carcinom cutanat bazocelular) este de cel puțin trei ori mai frecvent decât SCC (carcinom cutanat scuamos) la pacienții neimunocompromiși. Apare de obicei pe zonele de piele expuse la soare, nasul fiind cel mai frecvent loc. Deși există multe manifestări clinice diferite pentru CBC, cel mai caracteristic tip este leziunea asimptomatică nodulară sau ulcerativ-nodulară, care este ridicată de pielea înconjurătoare, are o calitate sidefată și conține vase telangiectatice.

BCC-urile sunt compuse din celule nekeratinizante derivate din stratul celular bazal al epidermei. Au o creștere lentă și rareori metastazează. CBC are tendința de a fi distructiv local și poate duce la leziuni deformante grave dacă nu este tratat sau dacă recidivele locale nu pot fi excizate complet. Zonele cu risc ridicat pentru recidiva tumorală după tratamentul inițial includ fața centrală (de exemplu, regiunea periorbitală, pleoapele, pliul nazolabial sau unghiul nas-obraz), regiunea postauriculară, pavilionul, canalul urechii, fruntea și scalpul.

Un subtip specific de BCC este tipul morfeic. Acest subtip apare de obicei ca o placă fermă, asemănătoare unei cicatrici. Din cauza marginilor tumorale clinice indistincte, tipul morfeiform este dificil de tratat în mod adecvat cu tratamentele tradiționale.

BCC-urile au adesea o mutație caracteristică a genei supresoare tumorale PTCH1, deși mecanismul carcinogenezei nu este clar.

### **Carcinom cu celule scuamoase(SCC)**

Persoanele cu leziuni solare cronice, antecedente de arsuri solare, expunere la arsenic, inflamație cutanată cronică (așa cum se observă în ulcerile cutanate de lungă durată) și radioterapie anterioară sunt predispuse la dezvoltarea SCC. SCC tind să apară pe părțile expuse la soare ale pielii, cum ar fi urechile, buza inferioară și dosul mâinilor. SCC care se dezvoltă în urma keratozei actinice pe pielea expusă la soare sunt mai puțin susceptibile de a metastaza și au un prognostic mai bun decât cele care se dezvoltă de novo sau pe pielea neexpusă la soare.

SCC-urile sunt compuse din celule cheratinizante. Aceste tumori sunt mai agresive decât BCC și au o gamă de potențial de creștere, invaziv și metastatic. Prognosticul este asociat cu gradul de diferențiere, iar gradul tumorii este raportat ca parte a sistemului de stadializare. Un sistem cu patru grade (G1-G4) este cel mai comun, dar pot fi utilizate și sisteme cu două și trei grade.

Au fost raportate mutații ale genei supresoare tumorale PTCH1 în SCC-uri la pacienții cu antecedente de BCC multiple.

SCC in situ (numit și boala Bowen) este o leziune neinvazivă. Distingerea patologică a SCC in situ de un proces inflamator benign poate fi dificilă. Riscul de dezvoltare a SCC invaziv este scăzut, se pare că se află în intervalul de la 3% la 4%.

### **Cheratoza actinică**

Keratozele actinice sunt precursori potențiali ai SCC, dar rata de progresie este extrem de scăzută, iar marea majoritate nu devin SCC. Aceste pete de obicei roșii, solzoase apar de obicei pe zonele pielii expuse cronic la soare și se găsesc pe față și pe părțile dorsale ale mâinii.

## **Semne și simptome**

Examenul clinic constata nodul translucid, perle translucide de obicei pe față (carcinom bazocelular), ulcerate cu margini indurate ce nu se vindecă (carcinom scuamocelular).

### **Istoric**

Prezentarea inițială a carcinomului cutanat cu celule scuamoase (cSCC) include de obicei un istoric de ulcer nevindecat sau o creștere anormală într-o zonă expusă la soare. Evaluarea clinică ar trebui să înceapă cu o revizuire amănunțită a factorilor de risc pentru dezvoltarea cSCC. O evaluare a ratei de creștere a tumorii este de asemenea importantă, deoarece aceasta reflectă adesea agresivitatea leziunii. Caracteristicile care sugerează implicarea nervilor periferici de către tumoră sunt durerea locală, amorțeală, spasme sau slăbiciune musculară și, în cSCC ale feței, modificări vizuale.

### **Examen clinic**

Aproximativ 70% din toate cSCC(carcinom cutanat scuamos) apar pe cap și gât, cel mai frecvent implicând buza inferioară, urechea externă și regiunea periauriculară sau fruntea și scalpul. În consecință, capul și gâtul ar trebui să prezinte un interes deosebit pentru o examinare cuprinzătoare a unui pacient cu suspiciune de cSCC. Trebuie remarcate următoarele caracteristici ale leziunii:

Localizare (de exemplu, SCC al pleoapei este mai frecvent pe pleoapa inferioară)

Mărimea Caracter (de exemplu, neted/nodular, vascularizare, culoare): SCC poate apărea ca plăci sau noduli cu grade variabile de scuamă, crustă sau ulceratie

#### Prezența ulceratiei

Frecvent, prezentarea cSCC (carcinom cutanat scuamos) este precedată de prezența keratozelor actinice. Aceste leziuni precanceroase apar ca plăci solzoase sau papule, adesea cu o bază eritematoasă. O cheratoză actinică are de obicei o dimensiune de doar câțiva milimetri și variază de la culoarea normală a pielii până la roz sau maro. Pacienții cu keratoze actinice multiple au un risc estimat de 6-10% pe parcursul vieții de a dezvolta cancer de piele.

Aspectul general al oricărei leziuni cutanate trebuie detaliat. Prezentarea clasică a unui cSCC este cea a unui ulcer superficial cu margini îngrămădite, adesea acoperite de o placă. Aspectul prezent al fiecărui cSCC variază în funcție de localizarea și extinderea bolii.

#### Dimensiunea și localizarea tumorii

Pe lângă aspectul general, trebuie înregistrate dimensiunea și localizarea leziunii, deoarece ambele au importanță prognostică și terapeutică. De exemplu, leziunile mai mari de 2 cm și cele localizate pe urechea externă sau pe buză s-au dovedit a avea o rată mai mare de diseminare metastatică. În plus, dimensiunea și localizarea tumorii afectează rezultatul cosmetic și funcțional al exciziei chirurgicale. Prin urmare, opțiunile de reconstrucție ar trebui luate în considerare cu atenție în evaluarea fiecărei cSCC al capului și gâtului. Leziunile localizate în apropierea zonelor critice, cum ar fi în jurul ochilor, pot necesita o evaluare suplimentară de către un chirurg reconstructor dedicat înainte de excizie.

#### Caracteristicile tumorii

Modificările de suprafață la un SCC tipic pot include descuamare, ulceratie, cruste sau prezența unui corn cutanat. Mai rar, leziunea se poate manifesta ca un nodul cutanat roz, fără modificări ale suprafeței.

Absența modificărilor de suprafață ar trebui să ridice suspiciunea de focalizare metastatică de la un alt sediu primar cutanat sau non-cutanat sau despre o tumoare diferită și potențial mai letală, cum ar fi un carcinom cu celule Merkel. Este adesea observat un fundal de piele grav deteriorată de soare, inclusiv elastoză solară, dispigmentare în pete, telangiectazie și keratoze actinice multiple.

Din punct de vedere clinic, leziunile de SCC in situ (SCCIS) variază de la un plastru solzos, roz, până la o papulă sau o placă keratotică subțire similară unei keratoze actinice.

Boala Bowen este un subtip de SCCIS caracterizat printr-o placă roz, bine delimitată, care apare pe pielea neexpusă la soare. SCC al buzei apare de obicei pe marginea buzei inferioare. Este uneori precedată de o leziune precursoră, cheilita actinică, care se manifesta prin xeroza, fisurare, atrofi și dispigmentare. Cheilita actinică este analogă cu cheratoza actinică a pielii.

#### Invazie perineurală

Până la 14% dintre cSCC prezintă invazie perineurală. Dovezile disfuncției nervilor cranieni la examinare ar trebui să ridice îngrijorarea cu privire la invazia perineurală semnificativă. Cei mai frecvent implicați nervii cranieni sunt nervii faciali și trigemen, subliniind importanța evaluării mișcării și senzației faciale. Prin urmare, fiecare pacient cu cSCC al capului și gâtului ar trebui să fie supus evaluării sistematice a funcției nervilor cranieni.

#### Metastaze tumorale

Investigarea diseminării regionale a cSCC capului și gâtului se face prin palpare pentru

ganglionii limfatici preauriculari, submandibulari și cervicali măriți. Metastazele regionale apar în 2-6% din cazurile de cSCC. Riscul de metastază se corelează aproximativ cu dimensiunea și diferențierea tumorii. În general, metastazele din cSCC ale frunții, tâmpelor, pleoapelor, obrazilor și urechilor sunt la nodulii parotidieni; metastazele din cSCC ale buzelor și regiunii periorale sunt în primul rând către ganglionii submentonieri și submaxilari (cervicali superiori). În cSCC capului și gâtului, metastazele țesuturilor moi, definite ca răspândirea metastatică la țesutul moale non-limfatic, sugerează un prognostic mai prost decât extensia extraganglionară.

Rareori, cSCC se prezintă ca o masă parotidă sau cervicală din cauza răspândirii limfatice dintr-o leziune cutanată ocultă sau cancer de piele tratat de la distanță. Timpul mediu de la tratamentul inițial până la prezentarea cu o masă parotidă sau cervicală variază de la 10 la 13 luni. Biopsia prin aspirație cu ac fin poate fi de ajutor în evaluarea oricărei mase suspectate a reprezenta metastaze oculte.

### **Considerații diagnostice**

Deși pacientul tipic cu carcinom cutanat cu celule scuamoase (cSCC) este de origine nord-europeană și prezintă un istoric familial de cancer de piele, un istoric personal de cancer de piele anterior și/sau un istoric extins de expunere la soare, un istoric detaliat și examinarea este crucială. *Ulcerul Marjolin* apare ca o nouă zonă de indurație, elevație sau ulcerăție, la locul unei cicatrici sau ulcer preexistente. Diagnosticul de ulcer Marjolin trebuie luat în considerare în orice ulcer care nu se vindecă cu terapia standard.

*Hiperplazia pseudoepiteliomatoasă (PEH)* este o constatare histologică în keratoacantom și SCC, precum și în anumite alte reacții, cum ar fi reacțiile la tatuaj. Clinicianul trebuie să stabilească dacă PEH este asociată cu cancerul. În plus, în cazul leziunilor care conțin PEH la pacienții cu antecedente de lupus, clinicianul trebuie să facă diferența între leziunile care sunt cu siguranță SCC și leziunile de lupus hipertrofic care imită SCC sau keratoacantom.

### Alte condiții de luat în considerare

Următoarele condiții trebuie, de asemenea, luate în considerare atunci când se evaluează un pacient cu suspiciune de SCC:

Leziuni canceroase: carcinom cu celule sebacee și rhabdomiosarcom

Tumori congenitale: dermoizi, dermolipoame și coristom episcleral osos

Degenerescenta conjunctivală: Pinguecula și amiloidoză

Leziuni ereditare: diskeratoză intraepitelială ereditară benignă

Tumori limfoide: neoplazie limfoidă, hiperplazie limfoidă reactivă benignă și infiltrate leucemice

Tumori neuroectodermice: Nev, melanoză primară dobândită și melanom

Papiloame: papilomavirus uman (HPV)—papiloame induse

Leziuni pseudocanceroase: hiperplazie pseudoepiteliomatoasă și keratoacantom

Leziuni vasculare: angiom, limfangiom, sarcom Kaposi și granulom piogen

Leziuni xantomatoase: xantogranulom juvenil și xantom fibros

### **Diagnostic diferențial**

Cheratoza actinică

Dermatită alergică de contact

Dermatita atopică

Fibroxiom atipic

Carcinom bazocelular

Leziuni benigne ale pielii

Papuloza bowenoidă  
Arsuri chimice  
Pioderma gangrenoasă

**Diagnosticul** este confirmat pe baza examenului histopatologic.

**Biopsia tumorală** poate fi prin radere sau chiuretaj, puncție bioptică și biopsie excizională.

#### Considerații de abordare

Trebuie efectuată o biopsie pentru orice leziune suspectată a fi un neoplasm cutanat. Pentru majoritatea leziunilor, biopsia poate fi realizată cu ușurință în clinică, sub anestezie locală. Tipul de biopsie utilizat depinde de dimensiunea leziunii.

În stadiul avansat cSCC, scanarea CT sau RMN pot fi utile în definirea extinderii bolii. Scanarea CT este utilă pentru determinarea prezenței invaziei osoase sau a țesuturilor moi și pentru evaluarea ganglionilor limfatici cervicali cu risc de metastază. Pentru evaluarea invaziei perineurale și a extensiei orbitale sau intracraniene, RMN este modalitatea de imagistică preferată

#### **Biopsie**

Leziunile mici ale pielii din zonele necritice pot fi supuse biopsiei exciziale, în care întreaga zonă de îngrijorare este îndepărtată. Această metodă are avantajul de a fi diagnostică, precum și potențial terapeutic, fără a fi nevoie de o a doua procedură.

Pentru leziunile mai mari sau cele localizate în zone cosmetice sau critice din punct de vedere funcțional, confirmarea diagnosticului este adesea de preferat înainte de a începe excizia chirurgicală care poate fi extinsă și necesită reconstrucție. În aceste cazuri, trebuie efectuată inițial o biopsie incizională sau punch biopsy, cu un tratament suplimentar bazat pe rezultatele patologiei.

Indiferent de metoda aleasă de biopsie, trebuie respectate următoarele principii:

Biopsia trebuie să conțină întreaga grosime a pielii pentru a evalua adâncimea leziunii; prin urmare, o biopsie de bărbierit nu este, în general, recomandată atunci când este suspectată o malignitate.

Biopsia ar trebui să fie centrată peste punctul de tranziție dintre pielea normală și cea afectată, oferind astfel o referință pentru comparație de către patolog.

Când este posibil, inciziile trebuie făcute paralel cu liniile naturale de tensiune a pielii (liniile Langer) pentru un rezultat cosmetic optim.

Rareori, carcinomul cutanat cu celule scuamoase (cSCC) se prezintă ca o masă parotidă sau cervicală, din cauza răspândirii limfatice dintr-o leziune cutanată ocultă sau cancer de piele tratat de la distanță. Timpul median de la tratamentul inițial până la prezentarea cu o masă parotidiană sau cervicală variază de la 10 la 13 luni. Biopsia prin aspirație cu ac fin poate fi de ajutor în evaluarea oricărei mase suspectate a reprezenta metastaze oculte.

**Screening-ul** constă în istoric și examinarea întregului corp la lumina zilei. Pentru populația generală peste vârsta de 20 de ani se recomandă un examen al tegumentului la 3 ani, iar la populația cu risc crescut se recomandă examen clinic anual.

**Prevenția** se face prin evitarea expunerii la soare între orele 10<sup>00</sup> și 16<sup>00</sup>, utilizarea de substanțe protectoare, haine protectoare, autoexaminarea.

## Stadializare

**Carcinomul bazocelular.** Rata de metastazare este de 0,0028%-0,02%. Majoritatea metastazelor au fost ganglionare, dar au apărut și în plămân, os, ficat. Ele au apărut în caz de tumori primare mari, cu evoluție lungă, rezistente la tratament. Morbiditatea în carcinomul bazocelular este dată în principal prin distrucția structurilor locale: ochi, ureche, nas, extensie intracraniană.

### **Carcinomul scuamocelular**

Rata de metastazare în carcinomul scuamocelular este între 7-12%, majoritatea fiind metastaze ganglionare. La pacienții imunosupresați sau cu carcinoamele scuamocelulare ce apar pe cicatrici de arsură, rata de metastazare este mai mare 20-30%

În afara sistemului de stadializare TNM, importanță prognostică mai are și sistemul de clasificare Broders ce stadializează tumora în funcție de proporția celulelor diferențiate.

*Gradul 1: > 75% celule diferențiate*

*Gradul 2: 50-75% celule diferențiate*

*Gradul 3: 25-50% celule diferențiate*

*Gradul 4: < 25% celule diferențiate*

## **Stadializarea cancerului cutanat** (AJCC) 8th edition 2017

(cap si gat)

---

### **Tumora primară (T)**

TX- tumora nu poate fi evaluată

T0- nu există semne de tumoră primară

Tis- carcinom in situ

T1- tumora ≤ 2 cm în diametrul cel mai mare

T2- tumora > 2 cm dar ≤ 4 cm in diametrul cel mai mare

T3- tumora > 4cm in diametrul cel mai mare sau eroziune osoasa minima sau *invazie perineurala sau invazie profunda*

T4 – tumora invadează macroscopic maduva sau osul cortical si/sau invazia perineurala a bazei craniului

*Invazia profundă* este definită ca invazie dincolo de grăsimea subcutanată sau >6 mm (măsurată de la stratul granular al epidermei normale adiacente până la baza tumorii);

*Invazia perineurală* pentru clasificarea T3 este definită ca celule tumorale din învelișul nervos al unui nerv situat mai adânc decât dermul sau cu un calibru de 0,1 mm sau mai mare, sau care prezintă implicarea clinică sau radiografică a nervilor fără invazia sau transgresiunea bazei craniului.

### **Ganglioni limfatici regionali (N)**

NX: Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați

N0: Fără metastaze ganglionare regionale

N1: Metastaze ganglionare unice ipsilaterale  $\leq 3$  cm în cea mai mare dimensiune și fără extensie extranodala (ENE-)

N2a: Metastaze într-un singur ganglion limfatic ipsilateral  $> 3$  cm, dar  $\leq 6$  cm în cea mai mare dimensiune și fără extensie extranodala ENE-

N2b: Metastaze în ganglioni limfatici multipli ipsilaterali  $\leq 6$  cm în cea mai mare dimensiune și fără extensie extranodala ENE-

N2c: Metastaze în ganglionii limfatici bilaterali sau contralaterali  $\leq 6$  cm în cea mai mare dimensiune și fără extensie extranodala ENE-

N3a: Metastază într-un ganglion limfatic  $> 6$  cm în cea mai mare dimensiune și fără extensie extranodala ENE-

N3b-metastaze în orice ganglion și extensie extranodala prezenta ENE+

Notă: O desemnare „U” sau „L” poate fi utilizată pentru orice categorie N pentru a indica metastaze deasupra marginii inferioare a cricoidului (U) sau sub marginea inferioară a cricoidului (L). În mod similar, extensia extraganglionară clinică și patologică (ENE) ar trebui înregistrată ca ENE(-) sau ENE(+).

### **Metastaza la distanță(M)**

Mx- prezența metastazelor la distanță nu poate fi evaluată

M0- nu există metastaze la distanță

M1- metastaze la distanță

### **G Grad histologic**

GX gradul nu poate fi evaluat

G1 Bine diferențiat

G2 Moderat diferențiat

G3 slab diferențiat

G4 Nediferențiat

### **Stadializare TNM**

---

Stadiu	Tumora Primara	Ganglioni Regional Lymfatici	Metastaze la distanta
Stadiu 0	Tis	N0	M0
Stadiu I	T1	N0	M0
Stadiu II	T2	N0	M0
Stadiu III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Stadiu IV	T4	N0	M0
	Any T	N2-3	M0
	Any T	Any N	M1

Aceste tabele de stadializare sunt pentru carcinomul cutanat cu celule scuamoase, carcinomul cutanat, carcinomul bazocelular al capului și gâtului și toate celelalte carcinoame cutanate nonmelanomice ale capului și gâtului (cu excepția carcinomului cu celule Merkel). Locul anatomic al buzei externe vermilion este inclus deoarece are o origine embriologică mai asemănătoare cu pielea, iar etiologia sa - care se bazează adesea pe expunerea la ultraviolete - este mai asemănătoare cu alte tipuri de cancer de piele nonmelanomic. Manualul de stadializare AJCC, ediția a opta nu include stadializarea carcinomului cutanat în afara capului și gâtului.

## TRATAMENT

### Tratamentul carcinomului cu celule scuamoase al pielii

Tratament pentru carcinomul cu celule scuamoase al pielii (boală localizată)

Opțiunile de tratament pentru SCC al pielii (boală localizată) includ următoarele:

*Excizie chirurgicală cu evaluarea marginii.*

*Chirurgie micrografică Mohs.*

*Terapie cu radiatii.*

*Chiuretaj și electrodesicare.*

*Criochirurgie.*

*Excizie chirurgicală cu evaluarea marginii*

Excizia este probabil cea mai frecventă terapie pentru SCC. Acest tratament chirurgical tradițional se bazează de obicei pe margini chirurgicale cuprinse între 4 mm și 10 mm, în funcție de diametrul tumorii și de gradul de diferențiere. Într-o serie de cazuri prospective de 141 SCC, o marjă de 4 mm a fost adecvată pentru a cuprinde toată extensia tumorii microscopice subclinice în mai mult de 95% dintre tumorile bine diferențiate cu diametrul de până la 19 mm. Marje mai largi de 6 mm până la 10 mm au fost necesare pentru tumori mai mari sau mai puțin diferențiate în locații cu risc ridicat (de exemplu, scalp, urechi, pleoape, nas și buze). Reexcizia poate fi necesară dacă marginea chirurgicală este considerată inadecvată la secționarea permanentă.

*Chirurgie micrografică Mohs*

Chirurgia micrografică Mohs este o formă de excizie a tumorii care implică secționarea radială progresivă și examinarea în timp real a marginilor de rezecție până când s-au atins margini neafectate adecvate, evitând marginile mai largi decât este necesar. Este o tehnică specializată utilizată pentru a obține cele mai înguste margini necesare pentru a evita recidiva tumorii, păstrând în același timp la maximum cosmeza. Tumora este delimitată microscopic, cu rezecție radială în serie, până când este complet îndepărtată, după cum s-a evaluat cu secțiuni înghețate în timp real. Cu toate acestea, deoarece tehnica îndepărtează tumora care crește în contiguitate și poate rata micrometastazele cutanate necontigue în tranzit, unii practicieni îndepărtează o marjă suplimentară de piele în leziunile cu risc ridicat chiar și după ce procedura chirurgicală Mohs confirmă marginile neimplicate. În serii de cazuri, intervenția chirurgicală Mohs a fost asociată cu o rată de recurență locală mai mică decât celelalte modalități locale, dar nu există studii randomizate care să permită compararea directă. Această intervenție chirurgicală este cea mai potrivită pentru gestionarea tumorilor din zonele sensibile din punct de vedere cosmetic (de exemplu, zona periorbitală a pleoapei, pliul nazolabial, unghiul nas-obraz, șanțul posterior al obrazului, pavilionul, canalul urechii, fruntea, scalpul, degetele și organele genitale) sau pentru tumori care au recidivat după excizia inițială. Chirurgia micrografică Mohs este, de asemenea, utilizată pentru a trata tumorile cu risc ridicat, cu margini clinice prost definite sau cu invazie perineurală.

*Terapie cu radiatii*

Radioterapia este o alegere logică de tratament, în special pentru pacienții cu leziuni primare care necesită o intervenție chirurgicală dificilă sau extinsă (de exemplu, leziuni pe nas, buze sau urechi). Radioterapia elimină necesitatea greifei de piele în cazurile în care intervenția chirurgicală ar duce la un defect mare. Rezultatele cosmetice sunt în general bune, cu o cantitate

mică de hipopigmentare sau telangiectazie în patul de tratament. Radioterapia poate fi utilizată și pentru leziunile care reapar după o intervenție chirurgicală primară. Radioterapia este evitată la pacienții cu afecțiuni care îi predispun la cancere induse de radiații, cum ar fi xeroderma pigmentosum sau sindromul nevului bazocelular. Deși radioterapia, cu sau fără excizia tumorii primare, este utilizată pentru metastazele ganglionare clinice dovedite histologic și a fost asociată cu rate favorabile de supraviețuire fără boală, natura retrospectivă a acestor serii de cazuri face dificilă cunoașterea impactului iradierii ganglionare pe supraviețuire.

### Chiuretaj și electrodesicare

Chiuretajul și electrodesicarea sunt utilizate pentru a trata SCC al pielii. O chiuretă ascuțită este folosită pentru a răzui tumora până la baza acesteia, urmată de electrodesicarea bazei leziunii. Deși chiuretajul și electrodesicarea este o metodă rapidă de distrugere a tumorii, adecvarea tratamentului nu poate fi evaluată imediat, deoarece chirurgul nu poate detecta vizual adâncimea invaziei tumorale microscopice. Utilizarea sa este limitată la tumori mici (<1 cm), bine definite și bine diferențiate. Această procedură este uneori numită și electrochirurgie.

### Criochirurgie

Criochirurgia poate fi luată în considerare pentru pacienții cu tumori primare mici, bine definite clinic. Poate fi util pentru pacienții cu afecțiuni medicale care exclud alte tipuri de intervenții chirurgicale.

Contraindicațiile pentru criochirurgie includ următoarele:

Toleranță anormală la frig.

Crioglobulinemie sau crioibrinogenemie.

Boala Raynaud (în cazul leziunilor la nivelul mâinilor și picioarelor).

Tulburări de deficit de trombocite.

Tumori ale scalpului, ale nasului, pliul nazolabial, tragus, sulcus postauricular, marginea pleoapelor libere, marginea vermilion buzei superioare și picioarele inferioare.

Tumori în apropierea nervilor.

De asemenea, trebuie avută prudență înainte de tratarea neoplaziei ulcerative nodulare cu diametrul mai mare de 3 cm, a carcinoamelor fixate de osul sau cartilajului subiacent, a tumorilor situate pe marginile laterale ale degetelor și la nivelul fosei ulnare a cotului sau a carcinoamelor recidivante după excizie chirurgicală. Pierderea permanentă a pigmentului la locul de tratament este inevitabilă, astfel încât tratamentul nu este potrivit pentru pacienții cu pielea întunecată.

Edemul este frecvent după tratament, în special în jurul regiunii periorbitale, a tâmpelor și a frunții. Tumorile tratate emană de obicei material necrotic, după care se formează o escară care persistă aproximativ 4 săptămâni. Au fost raportate atrofie și cicatrici hipertrofice, la fel ca și cazuri de neuropatie motorie și senzorială.

### Tratamentul SCC in situ (boala Bowen)

Managementul SCC in situ (boala Bowen) este similar cu cel al SCC cu risc scazut. Cu toate acestea, deoarece boala Bowen este neinvazivă, excizia chirurgicală, inclusiv chirurgia micrografică Mohs, nu este de obicei necesară. În plus, ratele ridicate de răspuns complet (RC) sunt realizabile cu terapia fotodinamică (PDT).

### **Tratament pentru carcinomul cu celule scuamoase metastatic (sau boala avansată netratabilă prin modalități locale)**

Pacienții cu SCC cutanat avansat și metastatic care nu sunt supuși terapiei locoregionale cu intervenție chirurgicală sau radioterapie (RT) sunt tratați prin terapie sistemică. De asemenea, este încurajată înscrierea pacienților în studiile clinice.

Opțiunile pentru terapia sistemică includ:

- Imunoterapie cu inhibitori de control (cemiplimab, pembrolizumab)
- Chimioterapie (carboplatin plus paclitaxel, chimioterapie cu agent unic)
- Inhibitori ai receptorului factorului de creștere epidermic (EGFR) (cetuximab)

### **Terapia inițială**

#### *Momentul terapiei sistemice*

Pentru pacienții care au primit o intervenție chirurgicală anterioară sau RT pentru SCC, se inițiază terapia sistemică odată ce pacienții și-au revenit în mod corespunzător de la terapia anterioară, care este de obicei aproximativ patru până la șase săptămâni după terminarea tratamentului. Pacienții care au fost operați trebuie să aibă o vindecare adecvată a rănilor și să nu aibă complicații postoperatorii majore, cum ar fi sângerare sau infecție. Pacienții tratați cu radioterapie sau chimioradiere trebuie să se fi recuperat, de asemenea, în mod adecvat din toxicitățile asociate tratamentului.

#### *Eligibili pentru imunoterapie*

Pentru majoritatea pacienților cu SCC locoregional avansat sau metastatic care nu sunt eligibili pentru tratament curativ cu intervenție chirurgicală sau RT și sunt eligibili pentru imunoterapie, se sugerează utilizarea unui inhibitor al morții celulare programate 1 (PD-1) în loc de chimioterapie, cetuximab sau combinația acestora. Se recomandă fie cemiplimab, fie pembrolizumab, care sunt ambele eficiente, mai puțin toxice decât alți agenți sistemici disponibili și au aprobarea de reglementare pentru această populație de pacienți. Prin urmare, oricare dintre agenții este o opțiune rezonabilă, deoarece nu au fost comparați direct în studiile clinice randomizate.

Așa cum este cazul carcinomului bazocelular (BCC), SCC metastatic și mult avansat este neobișnuit, iar rapoartele de terapie sistemică sunt limitate la rapoarte de caz, serii mici de cazuri sau studii de fază incipientă cu răspuns tumoral ca obiectiv final. Rata metastatică pentru tumorile primare ale pielii expuse la soare este de 5%; pentru tumorile urechii externe, 9%; iar pentru tumorile buzelor, 14%. Metastazele apar cu o rată și mai mare (aproximativ 38%) pentru SCC primare în carcinoamele cicatriciale sau în zonele neexpuse ale pielii. Aproximativ 69% dintre metastaze sunt diagnosticate în decurs de 1 an, 91% în 3 ani și 96% în 5 ani.

Doi inhibitori ai PD-1, cemiplimab și pembrolizumab, au fost aprobați de FDA din S.U.A. ca terapie sistemică pentru SCC recurent sau metastatic, care nu poate fi supus intervenției chirurgicale curative sau radioterapiei (cemiplimab, pembrolizumab) și SCC local avansat, care nu este supus unei intervenții chirurgicale curative (cemiplimab).

### **Cemiplimab**

Cemiplimab este aprobat de FDA din S.U.A. pentru terapia sistemică pentru SCC metastatic sau local avansat, care nu este supus intervenției chirurgicale curative sau radioterapiei. Aprobarea s-a bazat pe RR, așa cum a fost evaluat de un comitet de revizuire independent în două studii deschise, multicentrice, de fază timpurie. Doza aprobată de FDA este un echivalent cu doză fixă (350 mg sub formă de perfuzie intravenoasă [IV] de 30 de minute, administrată la fiecare 3 săptămâni) din doza de probă administrată sub formă de 3 mg/kg IV timp de 30 de minute la fiecare 2 săptămâni. Au fost observate toxicități asociate cu inhibitorii punctelor de control, inclusiv moartea.

**Cemiplimab** a fost administrat sub formă de 3 mg/kg IV timp de 30 de minute la fiecare 2 săptămâni.

Boala metastatică: Douăzeci și opt din 59 de pacienți au avut un răspuns (47%; 34%-61%); 4 pacienți (7%) au avut un CR. Durata mediană a urmăririi a fost de 7,9 luni, durata mediană a răspunsului nu a fost atinsă. Când rezultatele celor 16 pacienți cu boală metastatică din studiul de fază I au fost combinate cu rezultatele celor 59 de pacienți cu boală metastatică din cohorta de fază II, RR la 75 de pacienți a rămas 47% ( 35%-59% ).

Boală local avansată: Un total de 78 de pacienți cu boală local avansată au fost înrolați în cohorta de fază II. RR a fost de 44% (34 de pacienți), cu CR raportate la 10 pacienți (13%). Durata mediană a urmăririi a fost de 9,3 luni la momentul limitării datelor, cu o durată mediană a răspunsului neatinsă

Analiza imunohistochimică exploratorie nu a arătat valoarea predictivă a PD-L1 inițial.

Evenimentele adverse au fost în concordanță cu inhibitorii PD-1. În studiul de fază II, aproximativ 7% până la 8% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse și au existat cinci evenimente adverse apărute în urma tratamentului care au dus la deces.

### **Pembrolizumab**

Pembrolizumab este aprobat pentru terapia sistemică a SCC recurent sau metastatic, care nu este supus intervenției chirurgicale sau radioterapiei. Aprobarea s-a bazat pe RR, așa cum a fost evaluat de un comitet independent de revizuire a unui studiu deschis de fază II, multicentric, multicohort, la pacienții cu SCC recurent sau metastatic, care nu pot fi supuși intervenției chirurgicale sau radioterapiei. Pacienții au primit pembrolizumab 200 mg la fiecare 3 săptămâni. Un regim de dozare alternativ de pembrolizumab, 400 mg la fiecare 6 săptămâni, este aprobat pentru toate indicațiile pentru adulți, pe baza modelelor farmacocinetice și a analizelor expunere-răspuns.

### **Regimuri de tratament**

Chimioterapia de inducție cu **DOCETAXEL, CISPLATINĂ ȘI FLUOROURACIL** urmată de chimioradioterapie pentru carcinomul cu celule scuamoase avansat local al capului și gâtului

Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> IV	in 250 mL SF pana la o concentratie finala de 0.3 to 0.74 mg/mL in 60 minute	Ziua 1
Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup> IV	in 250 mL SF si se administreaza in 30 minute – 3 ore. Nu se administreaza cu ace de aluminiu .	Ziua 1
Fluorouracil (FU)	1000 mg/m <sup>2</sup> /day IV	in 500 to 1000 mL G5% sau SF se administreaza ca o infuzie continua in 24 de ore.	Zilele 1 - 4

#### Asociaza factori de crestere

#### Se repeta la 21 de zile X 4 cicluri

Chimioterapia de inducție cu **DOCETAXEL, CISPLATINĂ ȘI FLUOROURACIL** urmată de chimioradioterapie pentru carcinomul cu celule scuamoase avansat local al capului și gâtului

Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> IV	in 250 mL SF pana la o finala concentratie de 0.3 to 0.74 mg/mL in 60 minute	ziua 1
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> IV	in 250 mL SF si se administreaza in 60 minute. Nu se administreaza cu ace de aluminiu .	ziua 1
Fluorouracil (FU)	750 mg/m <sup>2</sup> /day IV	in 500 to 1000 mL G5% sau SF se administreaza ca o infuzie continua in 24 de ore.	Zilele 1 - 4

Asociază factori de creștere  
Se repetă la 21 de zile X 4 cicluri

Cetuximab pentru cancerul recidivant și/sau metastatic al capului și gâtului  
Săptămânal sau la 2 săptămâni

Drog	Doze și ruta	Administrare	Ziua de administrare
<b>Cetuximab</b> (doza de încărcare)	400 mg/m <sup>2</sup> IV	Doza adecvată trebuie extrasă din flacoane (furnizate într-o concentrație de 2 mg/ml) și transferată aseptice într-o pungă IV sterilă, fără diluare suplimentară. Doza inițială trebuie perfuzată timp de 120 de minute.	ziua 1
<b>Cetuximab</b>	250 mg/m <sup>2</sup> IV	Dacă ziua 1 este tolerată, dozele ulterioare pot fi administrare în decurs de 60 de minute.	Săptămânal începând cu ziua 8
<b>Sau</b>			
Cetuximab (doza de încărcare și ulterior)	500 mg/m <sup>2</sup> IV	Doza adecvată trebuie extrasă din flacoane (furnizată într-o concentrație de 2 mg/mL) și transferată aseptice într-o pungă IV sterilă goală, fără diluare suplimentară. Când este administrată la fiecare 2 săptămâni, toate dozele trebuie perfuzate timp de 120 de minute.	la 2 săptămâni

## Pembrolizumab în monoterapie

Ciclu la 3 săptămâni sau la 6 săptămâni

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Drog	Doza și ruta	Administrare	Ziua de administrare
------	--------------------	--------------	-------------------------

Pembrolizumab	200 mg IV	Se diluează în 500 ml NS sau G5% până la o concentrație finală între 1 și 10 mg/mL și se infuzează timp de 30 de minute printr-un filtru in line sau adițional steril de 0,2 până la 5 microni, apirogen, cu legare scăzută a proteinelor.	ziua 1, la 3 saptamani
---------------	--------------	--	---------------------------

**sau**

Pembrolizumab	400 mg IV	Se diluează în 500ml NS sau G5% până la o concentrație finală între 1 și 10 mg/mL și se infuzează timp de 30 de minute printr-un filtru inline sau adițional steril de 0,2 până la 5 microni, apirogen, cu legare scăzută a proteinelor.	Ziua 1, la 6 saptamani
---------------	--------------	--	---------------------------

## Nivolumab in monoterapie

**Ciclul la 2 saptamani sau 4 saptamani**

**Durata tratamentului: pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila.**

<b>Drog</b>	<b>Doza si ruta</b>	<b>Administrare</b>	<b>Ziua de administrare</b>
Nivolumab	240 mg IV	Se diluează fie cu NS, fie cu G5% până la o concentrație finală între 1 și 10 mg/mL; volumul total de perfuzie nu trebuie să depășească 160 ml. Se infuzează timp de 30 de minute printr-o linie IV care conține un filtru inline steril, apirogen, cu legare scăzută de proteine (dimensiunea porilor de 0,2 până la 1,2 micrometri).	ziua 1, la 2 saptamani
<b>OR<sup>Δ</sup></b>			
Nivolumab	480 mg IV	Se diluează fie cu NS, fie cu G5% până la o concentrație finală între 1 și 10 mg/mL; volumul total de perfuzie nu trebuie să depășească 160 ml. Se infuzează timp de 30 de minute printr-o linie IV care conține un filtru inline steril, apirogen, cu legare scăzută de proteine (dimensiunea porilor de 0,2 până la 1,2 micrometri).	ziua 1, la 4 saptamani

## Cemiplimab

Ciclul se administrea la 21 de zile si continua până la progresia sau dezvoltarea bolii toxicitate inacceptabilă sau până la 24 de luni, oricare dintre acestea apar mai devreme.

Drog	Doza	Ziua	Ruta
Cemiplimab	350 mg	1	Infuzie intravenoasa in 100ml SF 0,9%, in 30 minute

Ciclul se administrea la 21 de zile si continua până la progresia sau dezvoltarea bolii toxicitate inacceptabilă sau până la 24 de luni, oricare dintre acestea apar mai devreme.

**Cemiplimab 350 mg in ziua 1, in perfuzie intravenoasă în 100 ml clorură de sodiu 0,9% in 30 de minute**

### *Informații de administrare*

- Cemiplimab trebuie administrat prin intermediul unui dispozitiv de 0,2 până la 5 microni în linie sau filtru adăugat.
- Concentrația finală de cemiplimab trebuie să fie între 1 și 20 mg/ml.

### **Terapie suplimentară**

- Nu sunt necesare antiemetice
- După cum este necesar pentru tratamentul reacțiilor legate de perfuzie;
  - clorfenamină 10 mg intravenos
  - hidrocortizon 100 mg intravenos
  - paracetamol 1000 mg oral

## Tratament pentru carcinomul bazocelular al pielii (boală localizată)

### Opțiunile de tratament pentru BCC a pielii (boală localizată) includ următoarele:

- Excizie chirurgicală cu evaluarea marginii.
- Chirurgie micrografică Mohs.
- Terapie cu radiatii.
- Chiuretaj și electrodesicare.
- Criochirurgie.
- Terapia fotodinamică.
- Fluorouracil local (5-FU).
- Terapia topică cu imiquimod.

Laser cu dioxid de carbon.

### Excizie chirurgicală cu evaluarea marginii

Un tratament chirurgical tradițional, excizia chirurgicală cu evaluarea marginilor se bazează de obicei pe margini chirurgicale cuprinse între 3 mm și 10 mm, în funcție de diametrul tumorii. Reexcizia poate fi necesară dacă marginea chirurgicală este considerată inadecvată la secționarea permanentă. Într-un studiu, 35 din 199 de BCC primare (18%) au fost excizate incomplet de intervenția chirurgicală inițială și au fost supuse unei reexcizii. În plus, multe laboratoare examinează patologic doar o mică parte din marginea totală a tumorii. Prin urmare, declararea marginilor fără tumori poate fi supusă unei erori de eșantionare.

În studiile randomizate, excizia a fost comparată cu radioterapia, chirurgia micrografică Mohs, terapia fotodinamică (PDT) și criochirurgia.

### Chirurgie micrografică Mohs

Chirurgia micrografică Mohs este o formă de excizie a tumorii care implică secționarea radială progresivă și examinarea în timp real a marginilor de rezecție până când s-au atins margini neafectate adecvate, evitând marginile mai largi decât este necesar. Este o tehnică specializată utilizată pentru a obține cele mai înguste margini necesare pentru a evita recidiva tumorii, păstrând în același timp la maximum cosmeza. Tumora este delimitată microscopic, cu rezecție radială în serie, până când este complet îndepărtată, după cum s-a evaluat cu secțiuni înghețate în timp real. Serii de cazuri necontrolate au sugerat că ratele de control al bolii au fost superioare celorlalte metode de tratament pentru BCC. Cu toate acestea, după cum sa menționat în secțiunea Excizie chirurgicală cu evaluarea marginii din acest rezumat, rata de control a bolii nu a fost în mod clar mai bună atunci când a fost direct comparată cu rata de control a bolii pentru excizia chirurgicală a BCC-urilor faciale într-un studiu randomizat de BCC primare. Această intervenție chirurgicală este cea mai potrivită pentru gestionarea tumorilor care au recidivat după incizia inițială sau a tumorilor din zonele sensibile din punct de vedere cosmetic (de exemplu, zona periorbitală a pleoapei, pliul nazolabial, unghiul nas-obraz, șanțul posterior al obrazului, pavilionul, canalul urechii, fruntea, scalpul), degete și organe genitale). Este, de asemenea, utilizat pentru tratarea tumorilor cu margini clinice slab definite.

### **Terapie cu radiatii**

Radioterapia este deosebit de utilă în gestionarea pacienților cu leziuni primare care altfel ar necesita o intervenție chirurgicală dificilă sau extinsă (de exemplu, leziuni la nivelul nasului sau urechilor). Radioterapia elimină necesitatea grefei de piele atunci când intervenția chirurgicală ar duce la un defect extins. Rezultatele cosmetice sunt în general bune, cu o cantitate mică de hipopigmentare sau telangiectazie în patul de tratament. Radioterapia poate fi utilizată și pentru leziunile care reapar după o intervenție chirurgicală primară. Radioterapia este evitată la pacienții cu afecțiuni care îi predispun la cancere induse de radiații, cum ar fi xeroderma pigmentosum sau sindromul nevlui bazocelular. După cum s-a menționat mai sus, radioterapia a fost comparată cu excizia într-un studiu randomizat care a arătat un răspuns și o cosmeză mai bune asociate cu intervenția chirurgicală.

Pacienții cu leziuni la nivelul nasului sau urechii au fost excluși deoarece investigatorii au considerat că EBRT este tratamentul de elecție pentru tumorile din aceste locații. Radioterapia a fost superioară crioterapiei în control local la 2 ani. Până la 1 an, rata de recurență a fost de 4% în brațul cu radiații și 39% în brațul cu crioterapie într-o analiză.

### **Chiuretaj și electrodesicare**

Chiuretajul și electrodesicarea sunt metode utilizate pe scară largă pentru îndepărtarea BCC primare, în special leziunile superficiale ale gâtului, trunchiului și extremităților care sunt considerate a avea un risc scăzut de recidivă. O chiuretă ascuțită este folosită pentru a răzui tumora până la baza acesteia, urmată de electrodesicarea bazei leziunii. Deși chiuretajul și electrodesicarea sunt o metodă rapidă de distrugere a tumorii, adecvarea tratamentului nu poate fi evaluată imediat, deoarece chirurgia nu poate detecta vizual adâncimea invaziei tumorale microscopice. Această procedură este uneori numită și electrochirurgie.

Într-o serie mare de cazuri, cu un singur centru, de 2.314 BCC netratate anterior, gestionate la o unitate majoră de cancer de piele, rata de recurență la 5 ani a CBC la nivelul gâtului, trunchiului și extremităților după chiuretaj și electrodesicare a fost de 3,3%. Cu toate acestea, ratele au crescut substanțial pentru tumorile cu diametrul mai mare de 6 mm în alte locuri anatomiche.

### **Criochirurgie**

Criochirurgia poate fi luată în considerare pentru pacienții cu tumori primare mici, bine definite clinic. Este utilizată rar pentru gestionarea CBC, dar criochirurgia poate fi utilă pentru pacienții cu afecțiuni medicale care exclud alte tipuri de intervenții chirurgicale. Contraindicațiile pentru criochirurgie includ următoarele:

- Toleranță anormală la frig.

- Crioglobulinemie sau criofibrinogenemie.

- Boala Raynaud (în cazul leziunilor la nivelul mâinilor și picioarelor).

- Tulburări de deficit de trombocite.

- Tumori ale scalpului, ale nasului, pliul nazolabial, tragus, sulcus postauricular, marginea pleoapelor libere, marginea vermillion a buzei superioare și picioare.

- Tumori în apropierea nervilor.

De asemenea, trebuie avută prudență înainte de tratarea neoplaziei ulcerative nodulare cu diametrul mai mare de 3 cm, a carcinoamelor fixate de osul sau cartilajului subiacent, a tumorilor situate pe marginile laterale ale degetelor și la nivelul fosei ulnare a cotului sau a carcinoamelor recidivante după excizie chirurgicală. Pierderea permanentă a pigmentului la locul de tratament este inevitabilă, astfel încât tratamentul nu este potrivit pentru pacienții cu pielea închisă.

Edemul este frecvent după tratament, în special în jurul regiunii periorbitale, a tâmplei și a frunții. Tumorile tratate emană de obicei material necrotic, după care se formează o escară care persistă aproximativ 4 săptămâni. Au fost raportate atrofie și cicatrici hipertrofice, la fel ca și cazuri de neuropatie motorie și senzorială.

Un studiu mic de 93 de pacienți care a comparat criochirurgia cu radioterapia, cu doar 1 an de urmărire, a arătat o rată de recurență mai mare semnificativă statistic cu

criochirurgie decât cu terapia cu radiații (39% vs. 4%).

### **Terapia fotodinamică**

PDT cu fotosensibilizatori este utilizat în gestionarea unui spectru larg de tumori epiteliale superficiale. Un agent fotosensibilizant local, cum ar fi acidul 5-aminolevulinic sau metil aminolevulinat, este aplicat tumorii, urmat de expunerea la o anumită lungime de undă a luminii (laser sau bandă largă), în funcție de caracteristicile de absorbție ale fotosensibilizatorului. În cazul BCC-urilor multiple, a fost investigată utilizarea fotosensibilizatorilor sistemici (intravenosi) cu acțiune scurtă, cum ar fi verteporfina. La activarea luminii, fotosensibilizatorul reacționează cu oxigenul din țesut pentru a forma specii de oxigen single, ducând la distrugerea celulelor locale.

În serii de cazuri, PDT a fost asociată cu rate inițiale ridicate de CR. Cu toate acestea, au fost raportate rate substanțiale de recidiva până la 50% în urma urmăririi pe termen lung.

### **Fluorouracil local (5-FU)**

5-FU topic, ca o cremă de 5%, poate fi util în circumstanțe limitate specifice. Este un tratament aprobat de Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) din SUA pentru BCC superficiale la pacienții pentru care metodele convenționale nu sunt practice, cum ar fi persoanele cu leziuni multiple sau locuri dificile de tratament. Siguranța și eficacitatea în alte indicații nu au fost stabilite. Având în vedere natura superficială a efectelor 5-FU topic, implicarea dermică nevizibilă poate persista, dând o impresie falsă de succes a tratamentului. În plus, reacția inflamatorie însoțitoare poate provoca toxicitate substanțială a pielii și disconfort la o mare parte a pacienților.

### **Terapia topică cu imiquimod**

Imiquimod este un agonist al receptorului 7 și/sau 8, care induce o cascadă de citokine a celulelor T auxiliare și producție de interferon. Se presupune că acționează ca un imunomodulator.

Deși imiquimod este un tratament aprobat de FDA pentru CBC superficiale, unii investigatori nu îl recomandă pentru monoterapia inițială pentru CBC; unii îi rezervă utilizarea pentru pacienții cu leziuni mici în locuri cu risc scăzut, care nu pot fi supuși unui tratament cu terapii mai consacrate. Imiquimod este disponibil sub formă de cremă de 5% și este utilizat în programe care variază de la două ori pe săptămână până la două ori pe zi, timp de 5 până la 15 săptămâni. Cea mai mare parte a experienței este limitată la seriile de cazuri de CCB care au o suprafață mai mică de 2 cm<sup>2</sup> și care nu se află în locații cu risc ridicat (de exemplu, la 1 cm de linia părului, ochi, nas, gură sau ureche; sau în regiuni anogenitale, ale mâinii sau ale picioarelor). Timpul de urmărire a fost, de asemenea, în general scurt. Ratele de CR raportate variază foarte mult, de la aproximativ 40% la 100%.

### **Laser cu dioxid de carbon**

Laserul cu dioxid de carbon este utilizat foarte rar în gestionarea CBC din cauza dificultății de a controla marginile tumorii. Puțini clinicieni au o experiență vastă cu tehnica tratamentului CBC. Nu există studii randomizate care să-l compare cu alte modalități.

## Tratament pentru carcinomul bazocelular metastatic (sau boală local avansată netratabilă prin modalități locale)

Pentru pacienții cu CBC avansat care nu sunt supuși terapiilor locale, cum ar fi intervenția chirurgicală sau radioterapia (RT), opțiunile pentru terapia sistemică includ:

- Inhibitori ai căii hedgehog (vismodegib, sonidegib)
- Imunoterapie cu inhibitor al punctului de control (cemiplimab)
- Chimioterapie (carboplatin plus paclitaxel)
- Agenți antifungici (itraconazol)

Având în vedere raritatea acestor tumori, pacienții trebuie încurajați să se înscrie în studiile clinice, acolo unde sunt disponibile, în orice moment în timpul tratamentului pentru a ajuta la determinarea în continuare a secvențierii adecvate a acestor agenți.

**Terapia inițială** (inhibitori ai căii Hedgehog) - Pentru pacienții cu CBC metastatic sau avansat local, care nu sunt supuși tratamentului cu intervenție chirurgicală sau RT, se sugerează terapia inițială cu un inhibitor al căii hedgehog. Opțiunile includ vismodegib sau sonidegib și sunt necesare date suplimentare care compară direct acești agenți.

Calea de semnalizare hedgehog poate provoca proliferarea celulelor bazale și creșterea tumorii. Semnalizarea în această cale este inițiată de omologul receptorului de suprafață celulară (SMO-cell surface receptor smoothed homolog). La adulți, această cale este în mod normal inhibată de un alt receptor de suprafață celulară, omologul patched 1 (PTCH1). Legarea ligandului hedgehog la PTCH1 previne această inhibare.

*Vismodegib* este un inhibitor de dimensiuni mici al căii Hedgehog, destinat administrării orale. Semnalizarea căii Hedgehog cu ajutorul proteinei transmembranare Smoothened (SMO-cell surface receptor smoothed homolog) conduce la activarea și localizarea nucleară a factorilor de transcripție ai oncogenelor asociate gliomului (GLI) și la inducția genelor țintă pentru calea hedgehog. Multe dintre aceste gene sunt implicate în proliferare, supraviețuire și diferențiere celulară. Vismodegib se leagă de proteina SMO și o inhibă, blocând astfel transducția semnalului Hedgehog.

Au fost identificate două mecanisme prin care calea hedgehog este implicată în patogeneza CBC. Mutațiile PTCH1 pot preveni inhibarea activării SMO a căii hedgehog sau mutațiile SMO pot duce la activarea constitutivă a căii.

Doi inhibitori orali cu molecule mici ai SMO (adică, inhibitori ai căii hedgehog), vismodegib și sonidegib, au activitate clinică la pacienții cu CBC local avansat sau metastatic.

Opțiunile de tratament pentru CBC metastatic al pielii (sau boala local avansată netratabilă prin modalități locale) includ următoarele:

### Inhibitori ai căii hedgehog

Vismodegib.

Sonidegib.

### **Chimioterapia**

Carboplatin, paclitaxel, 5 Fluorouracil

### **Inhibitori ai căii hedgehog**

BCC-urile prezintă frecvent activarea constitutivă a căii de semnalizare Hedgehog/PTCH1. **Vismodegib și sonidegib**, doi inhibitori ai Smoothed, o proteină transmembranară implicată în calea Hedgehog, sunt aprobate pentru tratamentul adulților cu CBC metastatic, pacienților cu CBC local avansat care a recidivat după intervenție chirurgicală și pacienților care nu sunt candidați pentru intervenție chirurgicală sau radioterapie.

#### **Vismodegib**

Aprobarea FDA a fost susținută de un studiu internațional, multicentric, deschis, cu două cohorte, care a înrolat 104 pacienți: 33 cu CBC metastatic și 71 cu CBC local avansat cu boală inoperabilă sau pentru care intervenția chirurgicală a fost inadecvată. Pacienții au primit vismodegib 150 mg pe zi. Rata de răspuns obiectiv (RR) evaluată de un comitet independent de evaluare a fost obiectivul principal. Durata mediană a tratamentului a fost de 10,2 luni (interval, 0,7–18,7 luni).

La 33 de pacienți cu CBC metastatic, RR a fost de 30%. La 63 de pacienți cu CBC local avansat, RR a fost de 43%, cu răspunsuri complete la 13 pacienți (21%). În ambele cohorte, durata mediană a răspunsului a fost de 7,6 luni.

Vismodegib—un inhibitor al căii hedgehog, are activitate clinică la pacienții cu BCC local avansat, cu rate obiective de răspuns între aproximativ 40% până la 70% la această populație de pacienți. Pentru pacienții cu CBC periocular avansat local, vismodegibul poate fi utilizat și în cadrul neoadjuvant pentru a reduce sarcina tumorală și a permite conservarea chirurgicală a ochiului.

Vismodegib se administrează pe cale orală la 150 mg pe zi pe o schemă de dozare continuă. Cu toate acestea, există alternative adecvate pentru cei care nu pot tolera dozarea continuă, cum ar fi dozarea intermitentă sau întreruperea tratamentului (cu opțiunea de a reiniționa terapia în momentul recăderii)

Cele mai frecvente evenimente adverse au fost spasmele musculare, alopecia, disgeuzia, pierderea în greutate și oboseala. Evenimentele adverse au dus la întreruperea tratamentului cu vismodegib la 12% dintre pacienți.

Au existat evenimente adverse fatale la șapte pacienți: trei decese din cauze necunoscute; și câte un deces din șoc hipovolemic, infarct miocardic, boală meningeală și accident vascular cerebral ischemic. Relația dintre medicamentul de studiu și decese este necunoscută.

Vismodegib are aprobarea de reglementare de la Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) atât pentru CBC metastatic, cât și pentru BCC local avansat, care nu este supus terapiei locoregionale

#### **Sonidegib**

Sonidegib un alt inhibitor al căii hedgehog, este o alternativă rezonabilă la vismodegib la pacienții cu CBC avansat local, deoarece datele sugerează rate de răspuns comparabile. Într-o meta-analiză a studiilor care evaluează vismodegib și sonidegib, în

rândul pacienților cu boală avansată local, rata de răspuns obiectiv a fost similară pentru vismodegib și sonidegib (62% față de 55 %).

Sonidegib se administrează pe cale orală într-o doză de 200 mg pe zi, care a fost la fel de eficientă și mai puțin toxică decât o doză mai mare (800mg) într-un studiu randomizat.

Sonidegib a fost evaluat în două doze într-un studiu multinațional, dublu-orb, cu mai multe cohorte, efectuat la pacienți cu CBC metastatic (n = 36) sau CBC local avansat (n = 194). Pacienți au fost repartizați aleatoriu (într-un mod 2:1) să primească fie 200 mg, fie 800 mg pe cale orală, o dată pe zi. Obiectivul primar a fost RR, cu date colectate până la 6 luni după randomizarea ultimului pacient și determinate prin revizuire centrală oarbă.

În cohorta de 200 mg, o analiză centrală a identificat 18 din 42 de pacienți cu BCC local avansat (43%) și 2 din 13 pacienți cu BCC metastatic (15%) care au avut un răspuns obiectiv și s-au calificat pentru analiza primară a eficacității. Durata medie a răspunsului nu a fost atinsă. RR a fost similar în cohortele cu două doze, cu mai puține evenimente adverse la doza mai mică, ceea ce a condus la aprobarea FDA a dozei de 200 mg o dată pe zi.

Evenimentele adverse frecvente au inclus spasme musculare, alopecie, disgeuzie, oboseală, greață, vărsături, scăderea apetitului, scăderea greutateii, mialgie și durere.

Nu există un rol stabilit pentru sonidegib la pacienții cu CBC metastatic. Sonidegib a fost evaluat la pacienții cu boală metastatică într-un studiu de fază II. Cu toate acestea, nu este terapia preferată pentru această populație de pacienți și nu are aprobarea de reglementare din partea FDA din SUA pentru această populație.

Sonidegib are aprobarea de reglementare de la FDA din SUA pentru pacienții cu CBC local avansat, care nu sunt candidați pentru sau care au recidivat după intervenții chirurgicale sau RT. Cu toate acestea, sonidegib nu are aprobare de reglementare de la FDA din SUA pentru pacienții cu boală metastatică.

### **Cemiplimab**

Cemiplimab este un anticorp monoclonal integral uman de tip imunoglobulină G4 (IgG4), care se fixează pe receptorul 1 al apoptozei celulare programate (PD-1, Programmed cell death-1) și îi blochează interacțiunea cu liganzii acestuia, PD-L1 și PD-L2. Cuplarea PD-1 cu liganzii săi PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimați de către celulele care prezintă antigen și posibil de către celulele tumorale și/sau alte celule din micromediul tumoral, determină inhibarea funcțiilor limfocitelor T, precum proliferarea, secreția de citokine și activitatea citotoxică. Cemiplimab potențează răspunsurile limfocitelor T, inclusiv răspunsul anti-tumoral, prin blocarea fixării PD-1 la liganzii PD-L1 și PD-L2.

Eficacitatea cemiplimab a fost evaluată într-un studiu deschis nerandomizat (Studiul 1620) pe 112 pacienți cu CBC nerezecabil sau metastatic local avansat, care au prezentat progresie a bolii, au fost intoleranți sau nu au avut un răspuns obiectiv după nouă luni de tratament cu inhibitor al căii hedgehog. Studiul a exclus pacienții care erau candidați pentru terapie locoregională ulterioară (de exemplu, intervenție chirurgicală sau RT); cei cu boală autoimună care necesită agenți imunosupresori în termen de cinci ani; cei care au suferit transplant de organe solide; cei tratați anterior cu imunoterapie cu inhibitor al punctului de control; și cei cu HIV, sau infecție cu hepatită B sau C.

Pacienții au primit cemiplimab timp de până la 93 de săptămâni sau până la progresia bolii sau toxicitatea inacceptabilă. Ratele de răspuns obiectiv au fost evaluate

folosind imagistica radiografică și evaluarea fotografiei digitale a leziunii țintă (dacă este vizibilă). Rezultatele au fost după cum urmează:

- Carcinom bazocelular avansat local – Dintre cei 84 de pacienți cu BCC local avansat, răspunsuri obiective au fost observate la 26 de pacienți (31%), inclusiv 5 răspunsuri complete (6 %) și 21 de răspunsuri parțiale (25%). Majoritatea (79%) dintre pacienți au menținut răspunsuri durabile de șase luni sau mai mult.

- Carcinom bazocelular metastatic - Dintre cei 28 de pacienți cu CBC metastatic, răspunsurile obiective au fost observate la 6 pacienți (21%), toate fiind răspunsuri parțiale. Toți pacienții au demonstrat răspunsuri durabile de șase luni sau mai mult.

Toxicitățile comune de grad  $\geq 3$  cu cemiplimab includ hipertensiune arterială (5%), oboseală (4 %), dureri musculo-scheletice, scăderea apetitului, dureri de cap, infecții ale tractului urinar (2%) și erupții cutanate, greață, constipație și anemie (mai puțin de 1 procent fiecare).

Pe baza acestor date, FDA din SUA a acordat aprobarea pentru cemiplimab la pacienții cu CBC local avansat sau metastatic tratați anterior cu sau la cei care nu sunt adecvați pentru un inhibitor al căii hedgehog. Sunt necesare date suplimentare pentru a confirma eficacitatea cemiplimabului la această populație, inclusiv rata de răspuns tumorală și durabilitatea răspunsului.

### **Chimioterapia**

Chimioterapia cu combinația de carboplatin și paclitaxel poate avea eficacitate în CBC metastatic refractare la tratament, cu răspunsuri complete observate la unii pacienți. Din cauza rarității CBC metastatic, abordarea tratamentului sistemic se bazează în primul rând pe rapoarte de caz observaționale. Ca exemplu, un raport de caz al unui pacient cu CBC metastatic la plămâni a observat un răspuns complet cu o combinație de carboplatin și paclitaxel. Într-o revizuire a literaturii de specialitate, alți 12 pacienți cu CBC metastatic au fost tratați cu regimuri care conțineau platină. Dintre acești 12 pacienți, 5 au avut un răspuns complet și 4 au avut un răspuns parțial.

**Cisplatin** 75mg/m<sup>2</sup> in 3 ore in 500 ml SF 0,9% plus Hidratare 3 litri in 24 de ore  
Repetă la 21 de zile pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

**Carboplatin Auc 2 plus Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>** zilele 1,8,15  
Repetă in ziua 28 (dupa 14 zile de pauza)

**Cisplatin** 75mg/m<sup>2</sup> in 3 ore in 500 ml SF 0,9% plus Hidratare 3 litri in 24 de ore  
**5 Fluorouracil 1000mg/m<sup>2</sup>** IV in perfuzie continua de 24 de ore zilele 1-4  
Repetă la 21 de zile pana la progresia bolii sau toxicitate inacceptabila

### **Itraconazolul,**

Itraconazolul, un agent antifungic, a fost identificat ca un inhibitor puternic al căii de semnalizare a hedgehog. În timp ce itraconazolul are o eficacitate limitată la pacienții cu CBC refractar la tratament, este o opțiune de tratament bine tolerată care poate fi administrată pe cale orală. În plus, itraconazolul poate fi utilizat în setări cu resurse limitate la inhibitorii căii hedgehog, imunoterapia sau chimioterapia pot să nu fie ușor disponibili.

Într-un studiu observațional, itraconazolul a fost evaluat la 19 pacienți, cu o medie de 4,8 BCC cutanate per pacient. Într-o cohortă, 15 pacienți au fost tratați cu o doză de 200 mg de două ori pe zi timp de patru săptămâni înainte de operație; în cealaltă cohortă, patru pacienți au primit o doză de 100 mg de două ori pe zi timp de una până la patru luni (în medie 2,3 luni). Opt pacienți au avut reducerea tumorii și reepitelizare. De notat, niciunul dintre cei trei pacienți tratați anterior cu vismodegib nu a răspuns.

## **Tratament pentru carcinomul bazocelular nemetastatic recurent al pielii**

După tratamentul pentru BCC, pacienții sunt urmăriți clinic și examinați în mod regulat. Cele mai multe recidive apar în decurs de 5 ani, dar aproximativ 18% dintre recidive sunt diagnosticate după acest punct.

Pacienții care dezvoltă un BCC primar sunt, de asemenea, expuși unui risc crescut de cancer de piele primare ulterioare, deoarece susceptibilitatea pielii lor deteriorate de soare la cancer suplimentare persistă. Acest efect este uneori numit carcinogeneză de câmp. Vârsta la diagnosticarea primului BCC (<65 ani), părul roșu și BCC inițial de pe extremitățile superioare par să fie asociate cu un risc mai mare de noi CBC ulterioare.

Opțiunile de tratament pentru BCC nemetastatic recurent al pielii includ următoarele:

### **Excizia chirurgicală.**

### **Chirurgie micrografică Mohs.**

Chirurgia micrografică Mohs este utilizată în mod obișnuit pentru recidivele locale ale BCC.

Într-un grup separat dintr-un studiu randomizat care a comparat excizia cu chirurgia micrografică Mohs pentru CBC primare, 204 de pacienți cu CBC recurente au fost desemnați aleatoriu pentru a fi supuși fie exciziei, fie intervenției chirurgicale micrografice Mohs.

Ratele de recurență au fost de 8 din 102 pacienți alocați exciziei și 2 din 102 pacienți repartizați la chirurgie micrografică Mohs, după o urmărire medie de 2,08 ani

Au existat mai multe complicații postoperatorii – inclusiv infecții ale plăgii, necroză de grefă sau sângerare – în grupul cu excizie decât în grupul cu operație Mohs (19% vs. 8%).

Ca și în cazul tumorilor primare, costurile operatorii asociate cu intervenția chirurgicală Mohs au fost mai mari decât cele asociate cu excizia.

## **Tratamentul cheratozei actinice**

Keratozele actinice apar de obicei în zonele cu expunere cronică la soare, cum ar fi fața și dosul mâinilor. Cheilita actinică este o afecțiune asociată care apare de obicei pe buzele inferioare. Aceste afecțiuni reprezintă transformarea epitelială timpurie care poate evolua în cele din urmă în carcinom cu celule scuamoase invazive (SCC).

Keratozele actinice sunt leziuni neinvazive. Rata de progresie este extrem de scăzută. Într-un studiu prospectiv, rata de progresie la SCC a fost mai mică de 1 la 1.000 pe

an, punând sub semnul întrebării rentabilitatea tratării tuturor keratozelor actinice pentru a preveni SCC. Mai mult, într-un studiu longitudinal bazat pe populație, a existat o rată de regresie spontană de aproximativ 26% pentru keratozele solare în decurs de 1 an de la un examen de screening. Prin urmare, studiile concepute pentru a testa eficacitatea oricărui tratament pentru progresia keratozelor actinice la SCC sunt impracticabile (sau imposibile). Cu toate acestea, au fost revizuite o varietate de abordări de tratament.

Opțiunile de tratament pentru keratoza actinică depind de faptul dacă leziunile sunt izolate sau dacă există mai multe leziuni în același domeniu.

Opțiunile de tratament pentru keratoza actinică (nu sunt enumerate ierarhic) includ următoarele:

**Agenți topici.**

Fluorouracil (5-FU).

Cremă Imiquimod.

Diclofenac sodic 3% gel.

Mebutat de ingenol.

**Peelinguri chimice.**

Acid tricloracetic.

**Intervenție chirurgicală.**

Excizia chirurgicală.

Chiuretaj cu sau fără electrodesicare.

Dermabraziune.

**Terapia fotodinamică.**

**Terapia cu laser** (laser cu dioxid de carbon sau granat ytriu-aluminiu dopat cu erbiu)

**Recomandări pentru evaluarea suspiciunii de implicare a ganglionilor limfatici regionali**

Prezența ganglionilor limfatici regionali palpabili sau a ganglionilor limfatici suspecti identificați prin studii imagistice ar trebui să determine o FNA sau o biopsie a ganglionilor suspect(i). Dacă rezultatele inițiale ale patologiei sunt negative, se recomandă luarea în considerare a reevaluării prin examen clinic, CT cu imagistică de contrast a bazinului ganglionar și/sau patologie pe probe suplimentare de ganglioni prelevate prin FNA repetat, biopsie tru cut sau biopsie deschisă. Pentru pacienții cu semne patologice de boală ganglionară, imagistica preoperatorie a bazinului ganglionar prin CT cu contrast este recomandat pentru a determina dimensiunea, numărul și locația ganglionilor implicați. PET/CT al bazinului ganglionar poate fi util pentru planificarea RT. În plus, CT toracic/abdominal/pelvin cu substanță de contrast sau PET/CT sunt recomandate ca indicație clinică pentru a exclude boala metastatică la distanță.

**Tratamentul SCC cu afectarea ganglionilor limfatici regionali**

Datele despre SCC cu metastaze ganglionare sunt limitate la studii retrospective sau observaționale. Unele dintre aceste studii au arătat că tratarea bolii regionale numai cu RT are ca rezultat o supraviețuire și/sau control regional/local mai slabe decât cei care au primit intervenții chirurgicale plus RT adjuvant sau o combinație a celor două, motiv pentru care se recomandă rezecția bolii regionale după radioterapie sau chimioterapie. Radioterapia cu sau fără chimioterapie

concomitentă este rezervată pacienților care nu sunt candidați la intervenții chirurgicale.

Majoritatea studiilor asupra pacienților cu implicare regională a CSC se concentrează pe tratamentul ganglionilor parotidieni și/sau cervicali fie prin intervenție chirurgicală singură (parotidectomie și/sau disecție a gâtului), fie intervenție chirurgicală plus radioterapie adjuvantă. Pentru studiile în care majoritatea pacienților primesc cel puțin o intervenție chirurgicală plus RT adjuvantă pentru metastazele parotidiene și/sau ganglionare cervicale, ratele de recurență sunt de obicei între 20% și 35% și estimările de supraviețuire fără boală la 5 ani și supraviețuirea specifică bolii sunt între 59% și 83% și 63% până la 83%, respectiv.

### **Terapia sistemică pentru boli regionale**

S-a demonstrat că cSCC regional răspunde la terapiile citotoxice sistemice și la inhibitorii EGFR într-un număr de studii prospective (necomparative) și retrospective. Nu este clar dacă aceste terapii sistemice furnizează beneficiu aditional atunci când este utilizat postoperator în combinație cu RT. Mai multe studii retrospective nu au putut arăta că adăugarea chimioterapiei la RT postoperatorie a îmbunătățit semnificativ orice rezultat legat de boală la pacienții cu boală regională, dar cel puțin un studiu retrospectiv a arătat o supraviețuire îmbunătățită fără recădere prin analiza multivariată.

O mare varietate de terapii citotoxice au fost testate la pacienții cu cSCC metastatic regional sau la distanță. Cele mai frecvent utilizate sunt cisplatina, carboplatina și 5-FU, fie ca monoterapie, fie ca regimuri combinate. Dintre inhibitorii EGFR cetuximab este cel mai eficient dar au fost studii cu gefitinib, erlotinib, panitumumab și lapatinib. Rezultatele studiilor retrospective și meta-analizelor care încearcă să compare terapia citotoxică pe bază de platină cu cetuximab au dat rezultate inconsecvente, așa că nu este mai clar care dintre acești agenți este mai eficient în tratarea cSCC metastatic regional sau la distanță. Mai multe studii au raportat asupra pacienților tratați cu combinații de inhibitori EGFR și agenți citotoxici, dar nu este încă clar dacă combinația îmbunătățește rezultatele la pacienții cu cSCC metastatic regional sau la distanță.

### **Recomandările pentru tratamentul bolilor regionale**

Tratamentul preferat pentru cSCC cu afectarea ganglionilor limfatici este excizia tumorii primare și disecția ganglionilor limfatici regionali, cu excepția cazului în care pacientul nu este candidat la intervenție chirurgicală. Pentru că intervenția chirurgicală este tratamentul preferat ar trebui să ia în considerare RT adjuvantă a patului ganglionar, mai ales dacă sunt implicați mai mulți ganglioni sau dacă ENE(extensie extranodala) este prezentă.

Pentru pacienții cu metastaze ganglionare la cap și gât, amploarea intervenției chirurgicale ar trebui să depindă de numărul, localizarea și dimensiunea ganglionilor afectați. Pacienții cu un ganglion limfatic pozitiv solitar ar trebui să primească disecție selectivă ipsilaterală a gâtului. Disecția cuprinzătoare ipsilaterală a gâtului este recomandată la pacienții cu un ganglion pozitiv solitar mai mare de 3 cm și la cei cu ganglioni ipsilaterali pozitivi multipli. Pentru pacienții cu ganglioni pozitivi bilaterali, este adecvată disecția globală a gâtului bilateral. Dacă sunt implicați ganglionii parotidieni, grupul recomandă parotidectomia superficială și disecția ipsilaterală a gâtului, după cum este indicat. Disecția cu adevărat radicală a gâtului nu se mai folosește și nu este recomandată.

Pentru pacienții cu metastaze ganglionare la nivelul capului și gâtului, tratamentul adjuvant postoperator ar trebui să depindă de constatările patologice după intervenție chirurgicală - și

anume de amploarea rezecției, numărul de ganglioni pozitivi și prezența sau absența ENE. Radioterapia postoperatorie este recomandată în toate cazurile, deși observația este o alternativă rezonabilă pentru pacienții cu un singur ganglion mic ( $\leq 3$  cm) și fără ENE. Pacienții cu ENE sau ganglioni excizati incomplet prezintă un risc ridicat de recidivă. Ei ar trebui să primească RT adjuvantă și luată în considerare, de asemenea, terapia sistemică concomitentă în funcție de toleranța individuală la toxicitate.

Pacienții cu boală ganglionară inoperabilă trebuie tratați cu radioterapie a patului ganglionar și consultație multidisciplinară pentru a lua în considerare terapia sistemică concomitentă. Trebuie luate în considerare terapiile sistemice recomandate pentru utilizarea în asociere cu radioterapia pentru a trata carcinoamele cu celule scuamoase ale capului și gâtului.

Pacienții trebuie reevaluați chirurgical pentru disecția ganglionilor limfatici după radioterapie. CT cu contrast poate fi indicat pentru a evalua amploarea bolii reziduale.

## **Recidivă și metastaze**

### **Terapia sistemică pentru boala metastatică la distanță**

SCC cutanat cu metastaze la distanță, deși rar, este mai frecvent decât CBC metastatic. Un studiu de cohortă pe 10 ani care a implicat 985 de pacienți cu SCC a constatat că pacienții cu 1 cSCC primar au un risc de 3,7% de metastazare a ganglionilor limfatici și un risc de 2,1% de deces specific bolii. Riscul de boală ganglionară este și mai mic la pacienții cu doar un singur cSCC primar. Riscul de boală metastatică la distanță este de numai 0,4%. Din păcate, dovezile privind terapia sistemică pentru această afecțiune sunt limitate. Nu există studii prospective de fază III disponibile. În timp ce o serie de studii mici au raportat răspunsuri la terapia citotoxică la pacienții cu cSCC local sau regional, puține dintre aceste studii au inclus pacienți cu SCC la distanță. Cisplatina, fie ca agent unic, fie combinat cu 5-FU sau vindesină, a produs ocazional răspunsuri utile la pacienții cu metastaze la distanță de CSC, dar datele care susțin eficacitatea sunt limitate. În singurul studiu de fază II de biochimioterapie cu interferon alfa, acid cis-retinoic și cisplatină, 35 de pacienți au fost evaluați pentru răspuns, dintre care 11 au avut metastaze la distanță. Unul dintre cei 11 pacienți a prezentat un răspuns complet. Acest lucru dă credință unui regim pe bază de cisplatină pentru boala metastatică la distanță.

Starea dovezilor care susțin inhibitorii EGFR pentru tratamentul cSCC metastatic la distanță este similară cu cea pentru terapia citotoxică. Mai multe studii mici, inclusiv unele studii de fază II, au arătat răspunsuri la inhibitorii EGFR la pacienții cu boală local avansată sau regională, dar doar câteva au raportat răspunsuri la pacienții cu metastaze la distanță, inclusiv 2 răspunsuri raportate în studiile de fază II. Profilul scăzut de toxicitate al cetuximabului deține un avantaj față de regimul cu cisplatină toxică.

Terapia sistemică neoadjuvantă în pregătirea pentru intervenția chirurgicală și/sau radioterapia ulterioare a fost utilizată pentru cSCC locoregional care este foarte mare și/sau profund invaziv. Pentru boala locoregională pentru care este puțin probabil ca intervenția chirurgicală sau RT să fie curativă, atât terapia sistemică citotoxică, cât și cu inhibitori EGFR (monoterapia sau combinația) au fost utilizate cu succes pentru a reduce încărcătura tumorală, care în unele cazuri a permis rezecția completă sau răspunsul complet după RT. Eficacitatea acestei abordări nu a fost demonstrată pentru pacienții cu CSCC metastatic la distanță.

În plus față de mai multe studii care testează noi abordări pentru tratarea cSCC nerezecabil sau metastatic local avansat cu agenți citotoxici sau țintiți, imunoterapiile punctului de control

sunt, de asemenea, testate în acest cadru. Datele preliminare din aceste studii și rapoarte de caz au arătat răspunsuri la agenți anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) și anti-CTLA-4 (ipilimumab). FDA a aprobat recent monoterapia cu nivolumab și pembrolizumab pentru tratamentul pacienților cu cancer cu celule scuamoase recidivante sau metastatice la cap și gât cu progresia bolii la sau după chimioterapie cu platină. Cu toate acestea, nici studiul de fază 3 care susține aprobarea nivolumab (Checkmate 041; NCT02105636) și nici studiul de fază 1b care susține aprobarea pembrolizumab (KEYNOTE-012; NCT0184) nu au inclus niciun pacient cu SCC cutanat.

### **Recomandări**

Se încurajează participarea la un studiu clinic pentru pacienții cu cSCC metastatic. Din păcate, astfel de încercări sunt rare. Agenții posibili includ monoterapie cu cisplatină, cisplatin plus 5-FU, inhibitori EGFR cum ar fi cetuximab sau inhibitori ai punctelor de control imun. În prezent, nu există date publicate suficiente pentru a susține recomandarea oricăror imunoterapii specifice pentru tratamentul cSCC. Dacă pacientul este transplantat cu organe solide care urmează terapie imunosupresoare, ar trebui să se ia în considerare reducerea dozelor de agenți imunosupresori acolo unde este cazul sau reducerea la minimum a dozelor de inhibitori ai calcineurinei și/sau antimetaboliți în favoarea inhibitorilor mTOR. Pentru situsurile simptomatice, RT paliativă sau intervenții chirurgicale. ar trebui luate în considerare. Stereotactic body RT (SBRT) poate fi adecvata la pacienți selectați.

### **Prognostic**

#### **Carcinomul bazocelular**

*Factori prognostici nefavorabili:*

- ❖ tipul morfeiform
- ❖ tumora > 2 cm
- ❖ boală ulcerată

#### **Carcinomul scuamocelular**

*Factori prognostici nefavorabili:*

- ❖ cancerul ce apare pe cicatrice
- ❖ tumoră recidivantă
- ❖ tumoră > 4 cm sau diametrul > 2 cm
  
- ❖ markeri histologici:
  - tumoră slab diferențiată
  - invazie ganglionară
  - invazie perineurală

Deși cSCC primar nu este adesea fatal, poate provoca morbiditate semnificativă dacă este lăsat netratat. Majoritatea cSCC sunt localizate în regiunea facială, a capului și a gâtului, unde intervenția chirurgicală pentru boala în stadiu avansat poate fi desfigurantă.

În plus, s-a dovedit că costul tratamentului reprezintă o povară semnificativă pentru sănătatea publică. Într-un studiu asupra, tratamentul cancerelor de piele nonmelanomice s-a clasat pe locul cinci printre cele mai scumpe tipuri de cancer de tratat.

stadializare TNM

La fel ca multe tipuri de cancer, cSCC este stadializat clinic prin dimensiunea tumorii și nodulilor și metastaze, adică sistemul de stadializare TNM, așa cum a fost conceput de Comitetul American Comun pentru Cancer (AJCC).

Deși stadializarea TNM este utilă pentru estimarea rezultatului pentru un grup de pacienți cu cSCC care au caracteristici tumorale similare, nu poate estima riscul pentru un pacient individual. Metodele actuale de estimare a rezultatului unui pacient cu cSCC depind în mare măsură de excizia totală a leziunii, cu margini clare verificate prin secțiuni înghețate.

În ciuda limitărilor inerente ale stadializării TNM, rezultatele pacienților cu cSCC urmează un model previzibil. Majoritatea pacienților prezintă tumori în stadiu incipient și majoritatea acestor pacienți se descurcă bine (rată totală de supraviețuire la 5 ani > 90%) atunci când tumorile sunt tratate adecvat.

Rezultatul pacienților cu cSCC în stadiu avansat este considerabil mai rău. La pacienții cu metastaze ganglionare, rata de supraviețuire la 5 ani este și mai mică, estimată la 25-45%. Factorii legați de tumoră, cum ar fi localizarea, diametrul, adâncimea și diferențierea celulară determină rata de recidivă, precum și invazia perineurală și metastaza la distanță.

#### Diametru și grosime

Leziunile de SCC invazive care măsoară mai puțin de 2 cm în diametru au fost asociate cu o rată a metastazelor de 9,1%, în timp ce cele mai mari de 2 cm în diametru au o rată a metastazelor de până la 30,3%. Un studiu prospectiv a raportat o rată de supraviețuire la 3 ani, specifică bolii de 67% pentru leziunile mai mari de 4 cm, comparativ cu 93% pentru tumorile mai mici de 4 cm.

Un studiu realizat de Eigentler și colab. a indicat că, în cazurile de cSCC, factorii care contribuie la un risc ridicat de moarte specifică tumorii, dacă se utilizează o limită pentru grosimea tumorii de 6 mm sau mai mare, includ creșterea desmoplastică și imunosupresia.

#### Adâncime

Odată cu creșterea adâncimii invaziei tumorii primare SCC, riscul de recidivă locală și metastaze ganglionare crește, iar rata de supraviețuire scade. Leziunile cu adâncimea mai mică de 2 mm metastazează rar; cei cu o adâncime de invazie de 2-4 mm au o rată istorică de recurență de 5,3% și o rată a metastazelor de 6,7%.

#### Diferențierea celulară

Tumorile mai slab diferențiate au un prognostic mai prost în SCC, cu rate de recidivă raportate de 33-54%. Valoarea reală a gradării histologice este totuși mai puțin clară, deoarece tumorile slab diferențiate care metastazează sau recidivează au de obicei factori de risc primari suplimentari (de exemplu, diametru mare, adâncime mai mare). Cu toate acestea, leziunile slab diferențiate sunt în general considerate a avea un comportament mai agresiv.

#### Recidiva tumorală

Riscul de recidivă este crescut în cazul tumorilor cu risc ridicat; leziunile mai mari de 2 cm reapar cu o rată de 15,7% după excizie. Leziunile slab diferențiate reapar cu o rată de 25% după excizie, spre deosebire de leziunile bine diferențiate, care reapar cu o rată de 11,8%.

Ratele de recurență locală după extirparea unui SCC recurent variază de la 10% la 23%. Ratele raportate de metastaze sunt de până la 25-45%, dar aceste cifre pot supraestima riscul recidivelor care sunt surprinse devreme.

#### Invazie perineurală

S-a estimat că invazia perineurală are loc la până la 7% dintre persoanele cu SCC cutanat. Prognosticul în astfel de cazuri este mai rău, cu rate istorice ale metastazelor raportate a fi de până

la 47%. Rate mult mai scăzute de metastaze (8%) au fost raportate folosind chirurgia micrografică Mohs. Gradul de implicare a nervilor are probabil un impact mare asupra prognosticului. Implicarea ramurilor nervoase majore prezintă un risc foarte mare de recidivă. Riscurile sunt substanțial reduse atunci când marginile fără tumoră sunt obținute prin îndepărtarea nervului implicat.

Un studiu a arătat că diametrul nervilor implicați are un impact semnificativ asupra rezultatelor în cSCC. Nu au avut loc decese specifice bolii la pacienții cu implicarea nervilor cu diametrul mai mic de 0,1 mm, în comparație cu 32% dintre pacienții care au murit din cauza cSCC atunci când au fost implicați nervi > de 0,1 mm.

#### Raportul ganglionilor limfatici

Un studiu realizat de Vasan și colab. a indicat că la pacienții cu CSC metastatic la cap și gât, un raport dintre ganglionii limfatici pozitivi și ganglionii limfatici rezecați de peste 6% este un factor de risc pentru o supraviețuire mai scurtă fără boală și în general.

### **Urmărirea pacienților**

Două puncte bine stabilite despre pacienții cu SCC stau la baza programelor de urmărire.

Un punct este că 30% până la 50% dintre acești pacienți vor dezvolta un alt SCC în decurs de 5 ani. Aceasta reprezintă o creștere de cel puțin 10 ori a riscului în comparație cu populația generală. Pacienții cu un SCC anterior prezintă, de asemenea, un risc crescut de apariție și dezvoltare a melanomului cutanat și BCC, iar pacienții cu mai multe SCC anterioare prezintă un risc și mai mare. Prin urmare, supravegherea continuă pe termen lung a acestor pacienți este esențială, la fel ca și educarea pacientului cu privire la valorile protecției solare și autoexaminarea regulată a pielii.

Un al doilea punct este că 70% până la 80% din toate recidivele cutanate de SCC se dezvoltă în decurs de 2 ani de la terapia inițială. Prin urmare, urmărirea atentă a acestor pacienți în această perioadă de timp este critică.

Educația pacientului este o componentă cheie a urmăririi pacienților care au avut SCC cutanat. Toți pacienții trebuie informați cu privire la diferitele resurse care discută despre prevenirea cancerului de piele. Pacienții ar trebui educați cu privire la protecția solară strictă și învățați cum să efectueze o autoexaminare cuprinzătoare a pielii. Pentru cei care au avut SCC regional, se recomandă, de asemenea, instruirea în autoexaminarea ganglionilor limfatici.

Pacienții trebuie, de asemenea, monitorizați cu examene fizice regulate, inclusiv examinarea completă a pielii și a ganglionilor limfatici regionali.

Frecvența urmăririi trebuie ajustată în funcție de risc. Pentru SCC local, monitorizarea în primii 2 ani este cea mai critică, iar examenele ar trebui să aibă loc cel puțin la fiecare 3 până la 12 luni în acest interval de timp. Dacă nu mai apare cancer de piele în primii 2 ani, atunci se recomandă examene la fiecare 6 până la 12 luni timp de încă 3 ani, apoi se recomandă anual pe viață.

Pentru SCC regional, o anamneză și un examen medical ar trebui efectuate la fiecare 1 până la 3 luni timp de 1 an, apoi la fiecare 2 până la 4 luni timp de 1 an, la fiecare 4 până la 6 luni pentru încă 3 ani și apoi la fiecare 6 până la 12 luni pe viață. Pentru pacienții cu boală regională, supravegherea folosind CT cu substanță de contrast poate fi justificată pentru a detecta recurența în bazinul ganglionilor regionali sau boala metastatică la distanță. Zonele țintă și frecvența acestor scanări depind de factorii clinici specifici pacientului și, în mod ideal, ar trebui să fie determinate

de o consultație multidisciplinară a consiliului de tumori.

La anumiți pacienți cu risc crescut de tumori primare multiple, poate fi indicată o supraveghere sporită și luarea în considerare a măsurilor profilactice.

*Ultima actualizare: 12 05 2022 / Autor: Dr. Plesan Constantin*