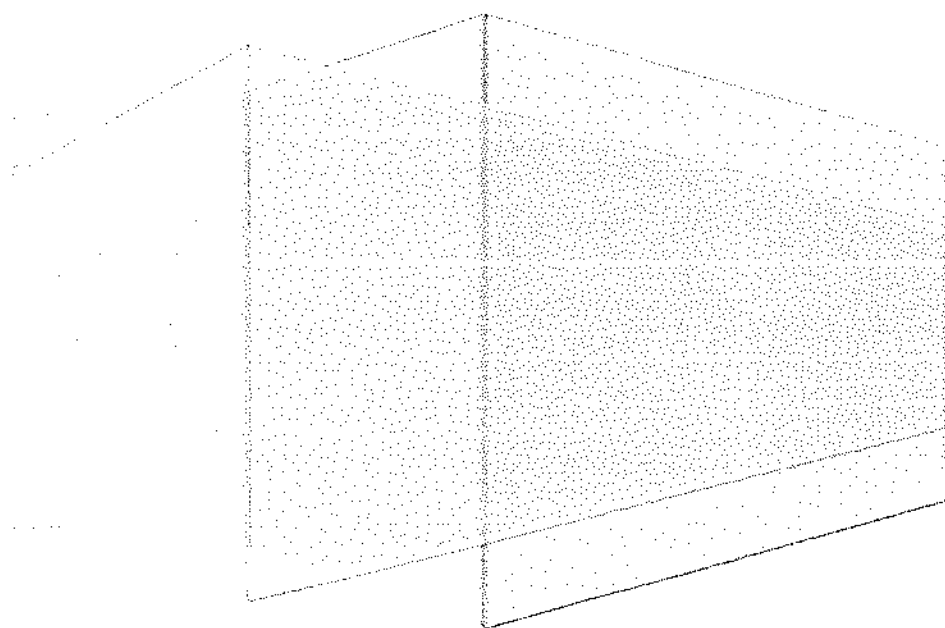


ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

# PLOŠČATOCELIČNI RAK KOŽE

Priporočila za zdravljenje

Barbara Perić, Olga Blatnik, Boštjan Luzar, Jože  
Pižem, Janja Ocvirk, Marko Hočevar, Primož  
Strojan, Tomi Bremec, Martina Reberšek



20

## VSEBINA

UVOD .....	22
DEJAVNIKI TVEGANJA .....	44
KLINIČNA SLIKA.....	66
DERMOSKOPSKA SLIKA.....	88
DIAGNOZA .....	99
PATOHISTOLOŠKI PREGLED KOŽE.....	99
pT IN STADIJ PRIMARNEGA PLOŠČATOCELIČNEGA KARCINOMA KOŽE .....	1212
KLASIFIKACIJA TNM .....	1313
NEINVAZIVNO ZDRAVLJENJE .....	1314
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE.....	1515
RADIOTERAPIJA (RT).....	1919
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE.....	2121
PREPREČEVANJE .....	2324
SLEDENJE PO ZAKLJUČKU ZDRAVLJENJA .....	2424
LITERATURA.....	2526

## UVOD

Ploščatocelični rak kože (angl. *cutaneous squamous cell carcinoma*, cSCC) skupaj z bazalnoceličnim rakom kože uvrščamo med nemelanomske kožne rake ali keratinocitne kožne rake. Ti tumorji namreč nastanejo iz keratinocitov. Tvrstni kožni raki so znatno pogostejši kot melanom in najpogostejša vrsta raka izmed vseh znanih rakov svetlopolnih ljudi. Ocenjeno je, da cSCC predstavlja 20 % nemelanomskih kožnih rakov. Diagnozo cSCC postavimo predvsem na podlagi klinične slike, namen zdravljenja pa je popolna odstranitev tumorja. cSCC raste lokalno destruktivno in redko zaseva v regionalne bezgavke. Zdravljenje sicer lahko pusti neželene kozmetične posledice, a prognoza teh tumorjev je dobra. 5-letno preživetje je  $\geq 90\%$ .

### *Opredelitev ploščatoceličnega raka kože*

Je pogosta oblika nemelanomskega kožnega raka, za katerega je značilna maligna proliferacija epidermalnih keratinocitov. Ločimo *in situ* obliko bolezni (Mb Bowen) ter invazivne tumorje. cSCC je potrebno razlikovati od drugih oblik ploščatoceličnega raka, kot so ploščatocelični raki glave in vratu, saj ne gre za isto bolezen. Kljub temu, da je cSCC najpogosteje lokalno omejen primarni tumor, poznamo tudi napredovale oblike bolezni. Te lahko opredelimo kot lokalno napredovale tumorje (LacSCC) in metastatske tumorje (mcSCC).

### *Epidemiologija*

Incidence cSCC v Sloveniji ne beležimo sistematično, kot to počnemo pri kožnem melanomu in drugih rakah. Ker gre večinoma za počasi rastoče rake, ki ne zasevajo, bolezen zdravimo s preprostim kirurškim posegom ali različnimi destruktivnimi metodami, poročanje o odkritju tega raka pa je s tem manj zanesljivo.

Vemo, da je v Sloveniji nemelanomski kožni rak najpogostejši med vsemi raki. Število obolelih se vsako leto poveča za 3 %. Zbolijo predvsem starejši. V skupini starejših od 80 let zbolijo za tem rakom 650 oseb na 100.000 prebivalcev. Vsako leto tako za nemelanomskim kožnim rakom v Sloveniji zbolijo 2.500 oseb. Zbolijo predvsem zaradi bazalnoceličnega raka, po pogostosti temu sledi cSCC, redke pa so nekatere druge oblike raka kože. Petino vseh odkritih primerov tako predstavlja cSCC. Tumor je redek pri mlajših od 45 let, a podatki kažejo, da incidenca v državah z visoko izpostavljenostjo UV žarkom narašča tudi pri mlajših. Pri nas je incidenca največja v osrednji Sloveniji, na Primorskem in v Prekmurju. Bolezen se

najpogosteje pojavi na glavi in vratu pri moških in na zgornjih okončinah pri ženskah. Redkeje se razvije na trupu. Ker ta rak redko zaseva, je umrljivost majhna, letno zaradi te bolezni umre okrog 30 oseb.

Kljub temu da incidence zaradi preprostosti zdravljenja, nizke umrljivosti ter pogosto multiplih tumorjev invazivnega cSCC večina držav ne beleži zanesljivo, je iz zbranih podatkov mogoče sklepati, da incidenca narašča tako v svetu kot pri nas ter da invazivna oblika cSCC skupaj z *in situ* obliko in aktiničnimi keratozami predstavlja pomemben javnozdravstveni problem (Tabela 1).

Tabela 1. Ocena starostno standardizirane incidenca cSCC v izbranih državah\*

Država	Časovni okvir	Starostno standard. incidenca /100.000
Avstralija		270
	Queensland	467
	Tasmanija	175
UK	2013-2015	77 moški, 31.4 ženske
Irska	1994-2011	66.1 moški in 30.6 ženske
Norveška	2008-2011	20 moški in 15 ženske
ZDA	2012	sever 46.3 – 134.5 moški 15.7 – 42.9 ženske jug 233.2 – 497.1 moški 83.3 – 180.5 ženske
ZDA Rochester Epidemiology Project	1976 - 1984	207.5 moški
	2000 - 2010	128.8 ženske
Japonska	2007 - 2016	Z 14.7 na 51.6 pri starejših od 80 let

\*Povzeto po European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1.Epidemiology, diagnostics and prevention

### Prognoza

Primarni invazivni cSCC je najpogosteje indolenten tumor, ki se, če je ustrezno zdravljen, redko ponovi ali metastazira. Večina tumorjev ima dobro prognozo z > 90 % 5-letno ozdravljivostjo. Ocenjujejo, da se bolezen ponovi v 2.7–4.6 %, zaseva pa v 1.2–4 %, pri čemer je ocenjeno, da zaseva v regionalne bezgavke v 3.7 %. Najpogosteje zasevajo tumorji glave in vratu v bezgavke vratu in obušesno slinavko. Ti zasevki predstavljajo kar 85 % vseh regionalnih zasevkov cSCC. Ocenjeno je tudi, da 2.1 % bolnikov

umre zaradi cSCC (specifična umrljivost). Večino zasevkov odkrijemo v prvih dveh letih po postavitvi diagnoze. Verjetnost zasevkov narašča s starostjo, moškim spolom, pri tumorjih ustnice in uhlja, ob imunosupresiji ter drugih dejavnikih, značilnih za tumorje z visokim tveganjem.

Pri imunosuprimiranih bolnikih se cSCC pogosteje ponovi (13 %) in pogosteje zaseva (5–8 %), običajno prav tako v drugem letu po odstranitvi primarnega tumorja. Pri teh bolnikih je več lokoregionalnih ponovitev bolezni, podvoji se tudi tveganje za oddaljene zasevke.

## DEJAVNIKI TVEGANJA

### *Okolje*

Izpostavljenost UV žarkom naravnega (sonce) ali umetnih (solarij) virov je najpomembnejši dejavnik tveganja za cSCC. Incidenca cSCC je najvišja pri svetlopolti populaciji na geografski lokaciji z visoko izpostavljenostjo UV žarkom. Tveganje je odvisno od fototipa kože in je največje pri osebah svetle polti, svetlih las, modrih oči in ob prisotnosti peg (fototip I in II po Fitzpatricku). Na pojav tumorja vpliva verjetno kumulativna doza izpostavljenosti UV žarkom, saj pogostost bolezni narašča s starostjo – 80% bolnikov je starejših od 60 let. Večino cSCC odkrijemo pri bolnikih z znaki fotostaranja, med katere sodijo tudi aktinične keratoze (AK). Kljub temu se klinično očitne AK le redko transformirajo v cSCC, v 5-letnem obdobju opazovanja zgolj 1/1000.

Tveganje ob uporabi solarija je največje pri tistih, ki ga pričnejo uporabljati pred 25 letom starosti. Poleg UV žarkov tveganje poveča tudi predhodno zdravljenje z obsevanjem in zdravljenje s fotokemoterapijo (PUVA).

Neodvisno od izpostavljenosti soncu se tveganje za cSCC poveča pri kadilcih 2-krat v primerjavi z nekadilci. Poveča se tudi z uživanjem alkohola, pri čemer je opisano celo razmerje med dozo in tveganjem; za vsakih 10 g zaužitega etanola dnevno se tveganje poveča za 1.11 (95 % interval zaupanja 1.06–1.16).

Drugi redki dejavniki tveganja so še izpostavljenost arzenu, policikličnim aromatičnim ogljikovodikom (industrijska olja in lubrikanti), pesticidom in herbicidom.

### *Humani papiloma virusi*

Raziskave zadnjih let kažejo na to, da okužba z  $\beta$ -HPV znatno zveča pogostost cSCC pri imunosuprimiranih bolnikih ( $\beta$ -HPV 8,9 in 15). Trenutno domnevamo, da virus potencira učinek UV žarkov tako, da zavre popravljalne mehanizme DNK ter apoptozo po UV povzročenih poškodbah.

### *Imunosupresija*

Imunosupresija je eden pomembnejših dejavnikov tveganja za pojav tega kožnega raka. Tveganje za nastanek cSCC je povečano pri bolnikih po presaditvi solidnih organov (65–250-krat), kostnega mozga (9–18-krat), s kronično limfocitno levkemijo (8–10-krat), pri okuženih s HIV (če CD4 < 200c/ml) ter pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno terapijo (kemoterapija, konvencionalna in tarčna sintezna zdravila, biološka zdravila).

Monozdravljenje bolnikov z metastatskim kožnim melanomom z BRAF zaviralci vemurafenibom, dabrafenibom ali enkorafenibom poveča tveganje za nastanek cSCC. Mehanizem je verjetno spodbujena proliferacija keratinocitov ob paradoksnu aktivirani MAPK (mitogen aktivirani protein kinazni) signalni poti celic brez mutacije *BRAF*-a v prisotnosti onkogene *RAS* mutacije. cSCC se pojavlja pogosteje ob monozdravljenju kot ob kombiniranem zdravljenju z BRAF/MEK zaviralci.

Tudi pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi lokalno napredovalega ali metastatskega bazalnoceličnega raka z vizmodegibom (zaviralec ježkove poti), so opisali večjo pojavnost cSCC, mehanizem še ni povsem znan.

### *Kronično vnetje*

Večje tveganje za nastanek cSCC predstavljajo kronične razjede (Marjolinov ulkus), brazgotine po opeklinah, kronični radiacijski dermatitis ter kronične vnetne dermatoze (diskoidni lupus eritematosus, prokeratoza, sklerozantni lihen, ...). Pri navedenih obolenjih se poveča tudi tveganje za zasevanje, saj cSCC zaseva v 26 %.

### *Genetska predispozicija*

cSCC se pojavlja pri bolnikih z naslednjimi dednimi sindromi: pigmentna kseroderma (*XPA-XPG* in *XPV*), sindrom Ferguson-Smith (*TGFBR1*), sindrom Lynch/Muir-Torre sindrom (*MLH1* in *MSH2*) okulokutani albinizem (*TYR*, *OCA2*, *MATP/OCA4*, *TYRP1*), veruciformna epidermodisplazija (*EVER1*, *EVER2*) in distrofična bulozna epidermoliza. Poleg določenega fenotipa so za bolnike s temi sindromi značilni multipli cSCC, povečano pa je tveganje tudi za druge vrste raka.

V nastanek cSCC so poleg omenjenih dednih sindromov vpletene tudi številne druge zarodne mutacije genov, povezanih z nizkim ali srednje velikim tveganjem za cSCC, ki vplivajo na pigmentacijo (*MC1R*, *ASIP*, *TYR*, *SLC45A2*, *OCA2*, *IRF4* in *BNC2*), imunski odziv (*FOXP1*, *HLA-DQA1* in *CADM1*), pa tudi taki, katerih vloge še ne poznamo (*TPRG1/GP63*, *BNC2/CNTLN*).

Sekveniranje je pokazalo tudi, da je za cSCC značilno visoko breme somatskih mutacij večinoma tumor-supresorskih genov z značilnim UV podpisom. Pester nabor t. i. driver mutacij (*TP53, CDKN2A, NOTCH1, NOTCH2, AJUBA, HRAS, CPSP8, FAT1 in KMT2C*), kaže na to, da so mogoče številne poti nastanka tega tumorja. Mutacija Ras je prisotna v 21 % primerov cSCC (9 % *HRAS*, 7 % *NRAS*, 5 % *KRAS*).

## KLINIČNA SLIKA

Diagnozo cSCC postavimo na podlagi kliničnega pregleda in klinične ter dermoskopske slike kožnega tumorja. Če ocenimo, da gre za tumor z visokim tveganjem, mora biti del kliničnega pregleda tudi palpacija pripadajoče bezgavčne lože. Klinična slika cSCC je odvisna od velikosti, diferenciacije, pigmentacije, lokalizacije, razširjenosti tumorja ter tipa kože. Največkrat nastane na soncu izpostavljenih delih telesa (glava, vrat, zgornje okončine, hrbtišča rok).

*Aktinične keratoze (vključno z Bowenoidno keratozo) - prekanceroze*

Vzniknejo na mestih, ki so kronično izpostavljena soncu (glava, vrat, hrbtišča rok, zgornje okončine), običajno so multiple.

Videti so kot eritematozne, mestoma luščiče, neostro omejene makule. Sčasoma se poroženelost povečuje, lahko nastane rožiček, vendar eritematozna podlaga ostaja v nivoju kože in ni indurirana. Lahko so simptomatske (pekoč in zbadajoč občutek) ob znojenju ali izpostavljenosti soncu.

*Diferencialna diagnoza:* solarni lentigo, lentigo maligna (pigmentirana AK).

*Mb. Bowen (cSCC in situ)*

Je počasi rastoč, ostro omejen, asimptomatski, eritematozen, okrogel ali ovalen, mestoma hiperkeratotičen plak.

*Diferencialna diagnoza:* psoriaza, tineja, superficialni bazalnocelični karcinom, Mb. Paget (areola dojke), ektramamarni Mb. Paget (genitalije).

*Erythroplasia Queyrat*

Gre za SCC *in situ* na glansu penisa, notranjem lista prepucija, perianalno ali vulvi pri ženskah. Videti je kot ostro omejena, okrogla ali nepravilno oblikovana, navadno ploščata in eritematozna sprememba.

### *Keratoakantom (KA)*

Številni KA vzniknejo v povezavi z AK. Uvrščamo ga med dobro diferenciran cSCC. Pojavlja se predvsem na glavi, vratu, hrbtiščih rok in zgornjih okončinah kot hitro rastoča papula, ki navadno zraste v 4-8 tednih. Kasneje se oblikuje v kupolasto oblikovan eritematozen nodus s centralnim keratinskim čepom, običajno premera 1-3 cm. V obdobju rasti so izrazito palpatorno občutljivi, lahko spontano regredirajo po približno 6-12 tednih.

Multipli KA se lahko pojavljajo v sklopu nekaterih sindromov (*Muire-Torre, Ferguson-Smith, Grzybowski*).

*Diferencialna diagnoza:* amelanotični nodularni melanom, atipični fibroksantom, karcinom Merklvih celic.

### *Invazivni cSCC*

V zgodnji fazi invazivnega cSCC običajno opažamo manjšo eritematозno papulo ali plāk, včasih z luščičo ali hiperkeratotično površino. Lezija se sčasoma povečuje, postane čvrsta na otip, ulcerira in tvori hemoragično krusto.

Dobro diferencirana oblika cSCC je običajno ostro omejena, hiperkeratotična ali verukoidna sprememba, včasih ima centralno videz kraterja.

Slabo diferencirana oblika cSCC je običajno neostro omejena, nekeratotična in krvaveča sprememba.

*Diferencialna diagnoza:*

V zgodnji fazi - iritirana seboroična keratoza, hiperkeratotična AK, superficialni bazalnocelični karcinom.

V pozni fazi - amelanotični melanom, atipični fibroksantom, karcinom Merklvih celic, adneksalni tumorji.

### *Lokalno napredovali cSCC*

LacSCC se pojavi kot posledica številnih ponovitev ob nepravilnem zdravljenju primarnega cSCC ali zaradi agresivnejšega biološkega potenciala cSCC. Običajno gre za obsežnejši tumor z vraščanjem v okolno kožo in invazijo v globlje strukture (npr. orbita, sinusi, mišice, kost, perinevralna infiltracija) ter



s posledično pridruženimi simptomi. LacSCC ne moremo zdraviti s kirurškim posegom ali radioterapijo ali pa bi zdravljenje s kirurškim posegom povzročilo neželene zaplete, morbiditeto ali deformacijo. Po klasifikaciji TNM bi tovrstni tumorji večinoma ustrezali T3/T4 tumorjem.

### *Metastatski cSCC*

Metastatski cSCC (mcSCC) vključuje tumorje z zasevki v regionalnih bezgavkah, *in transit* zasevke ali oddaljene zasevke, kjer je potrebno tudi sistemsko zdravljenje. Ti tumorji ustrezajo stadiju III ali IV po 8. izdaji AJCC, ki pa ne opredeli prisotnosti *in transit* zasevkov.

## **DERMOSKOPSKA SLIKA**

### *Aktinična keratoza*

AK ima v predelu glave dermoskopsko videz jagodičaste spremembe, ki jo na eritematozni podlagi sestavljajo bledorumenkaste odprtine foliklov, obdane z belim halojem (psevdomreža), okrog katerega opazamo vijugaste ali pikčaste krvne žile.

### *cSCC in situ (Bowenova bolezen)*

cSCC *in situ* ima dermoskopsko videz luščeče spremembe z glomeruloidnimi in pikčastimi krvnimi žilami, razporejenimi v skupinah.

### *Invazivni cSCC*

Invazivni cSCC ima videz luščeče, navadno hiperkeratotične spremembe z ulceracijo in hemoragičnimi krustami. Dermoskopsko je vidno iregularno razporejeno polimorfno (glomeruloidno, v obliki lasnic, linearno potekajoče) žilje z okolnim belim halojem.

## DIAGNOZA

Diagnozo cSCC potrdimo s pomočjo ekscizijske biopsije, incizijske biopsije, punch biopsije ali aspiracijske biopsije s tanko iglo (ABTI). Izbira je odvisna od mesta tumorja in velikosti. Morebitne zasevke v bezgavkah potrdimo prav tako s pomočjo ABTI.

## PATOHISTOLOŠKI PREGLED KOŽE

Odstranjeno kožo na sprejemu stehtamo in ustrezno fiksiramo. Fiksiran vzorec izmerimo in pobarvamo s tušem, pri čemer upoštevamo morebitno orientacijo vzorca s kirurškimi šivi. Opišemo spremembe na površini (simetričnost, barvo, omejenost, površino, prisotnost ulceracije, nivo rasti), jih izmerimo in izmerimo njihovo oddaljenost od najbližjega stranskega roba. Vzorec narežemo pravokotno z daljšo osjo na 3-5 mm debele rezine in opišemo videz sprememb na reznih ploskvah ter njihovo oddaljenost od globokega roba.

Tkivne rezine v celoti namenimo za patohistološko preiskavo. Iz večjih rezin odvajamo reprezentativne vzorce. Lezije, manjše od 3 cm v najdaljšem premeru, vzorčimo v celoti. Iz večjih lezij odvajamo reprezentativne vzorce. Vedno moramo vzorčiti mesto, najbližje stranskemu in globokemu kirurškemu robu. Odvajamo reprezentativne vzorce mest izven lezije.

### *Reekscizije*

Ob reeksciziji vzorec kože, manjši od 10 cm v daljšem premeru, vzorčimo v celoti. Iz večjih v celoti vzorčimo le področje brazgotine, če je ta dolga do 10 cm. Če je daljša, odvajamo reprezentativne vzorce brazgotine in mesta, sumljiva za morebiten ostanek tumorja. Odvajamo posamezne vzorce iz mest izven brazgotine.

### *Biopsije varovalnih bezgavk*

Bezgavko na sprejemu ustrezno fiksiramo. Fiksirano bezgavko izmerimo. Previdno odstranimo okolno maščevje. Bezgavko narežemo na vzporedne prečne rezine, debeline 2 mm. Opišemo rezno ploskev (obarvanost, prisotnost žariščnih lezij, zamaščenost). Opišemo in izmerimo morebitne žariščne lezije. V kasete položimo primerno številno rezin, ki morajo biti orientirane v isto smer. Iz vsakega

parafinskega bloka v laboratoriju odrežejo po dve rezini. Prvo pobarvajo s hematoksilinom in eozinom, drugo s širokospektralnim keratinom CK AE1/AE3. Rezine pregledamo in po presoji naročimo dodatne poglobitve in/ali barvanja. Če zasevka ne najdemo, bezgavko opredelimo kot negativno. Če je v bezgavki zasevek, navedemo njegovo lokacijo (kapsularna, subkapsularna, parenhimska, ekstenzivna), velikost in morebitno širjenje v ekстранodalno maščevje.

### *Disekcija bezgavčne lože*

Vzorec na sprejemu stehtamo. Če na sprejemu patolog ugotovi, da je v resektatu večji zasevek, lahko po presoji zasevek prereže in resektat fiksira. Pred izolacijo bezgavk resektat izmerimo, izmerimo morebitni kožni ekscizat in opišemo morebitne spremembe na koži (brazgotina, žariščne spremembe). Izoliramo vse bezgavke in jih položimo v kasete. Bezgavke, večje od 5 mm v najmanjšem premeru, prerežemo. Opišemo videz in ev. rezo ploskev bezgavk ter navedemo število izoliranih bezgavk. Standardiziran patohistološki izvid mora vsebovati podatke o številu pozitivnih bezgavk, številu vseh izoliranih bezgavk, velikosti največjega zasevka, velikosti največje metastatske bezgavke in morebitnem širjenju zasevkov v ekстранodalno maščevje.

### *Standardiziran patohistološki izvid*

Standardiziran patohistološki izvid vsebuje naslednje podatke:

- Koža, lokacija ...
- Način odvzema (ekscizija, resekcija ...)
- Invazivni ploščatocelični karcinom
- Histološki tip:
  - običajni, poroženevajoči
  - običajni, neporoženevajoči
  - bazaloidni
  - akantolitični
  - vretenastocelični (sarkomatoidni)
  - dezmoplastični
  - drugo (adenoskvamozni, verukozni, folikularnega izvora, z divergentno diferenciacijo ...)
- Gradus
  - 1
  - 2
  - 3

#### 4 (nediferencirani)

- Premer tumorja v mm (kombinacija makroskopske in mikroskopske ocene)
- Nivo/raven invazije:
  - dermis
  - podkožno maščevje
  - skeletna mišica
  - fascija
  - kost
  - ostalo
- Globina invazije v mm (na 0,1 mm natančno)
- Ulceracija
  - odsotna
  - prisotna
- Ploščatocelični karcinom *in situ* ob invazivnem ploščatoceličnem karcinomu
  - odsoten
  - prisoten
- Limfovaskularna invazija
  - odsotna
  - prisotna v tumorju
  - prisotna izven tumorja
- Perinevralna invazija
  - odsotna
  - prisotna znotraj tumorja
  - prisotna izven tumorja
- Oddaljenost invazivnega ploščatoceličnega karcinoma od stranskega kirurškega roba v mm (navedi na 0,1 mm natančno)
- Oddaljenost ploščatoceličnega karcinoma *in situ* od stranskega kirurškega roba v mm (navedi na 0,1 mm natančno)
- Oddaljenost invazivnega ploščatoceličnega karcinoma od globokega kirurškega roba v mm (navedi na 0,1 mm natančno)
- Invazivni ploščatocelični karcinom sega v stranski kirurški rob (navedi kateri, če je vzorec orientiran)
- Invazivni ploščatocelični karcinom sega v globoki kirurški rob (navedi kateri, če je vzorec orientiran)

- Ploščatocelični karcinom *in situ* sega v stranski kirurški rob (navedi kateri, če je vzorec orientiran)
- Druge spremembe:
  - odsotne
  - navedi druge spremembe, npr. aktinična keratoza ...

- Kategorija tumorskega stadija T:

pT IN STADIJ PRIMARNEGA cSCC

pT1 premer tumorja < 20mm

pT2 premer tumorja  $\geq 20$  mm in  $\leq 40$  mm

pT3 premer tumorja > 40 mm

pT4a tumor z makroskopskim vraščanjem v kost/kostni mozeg

pT4b tumor z vraščanjem v aksialni skelet/bazo lobanje/v foramne

- Globoka invazija = invazija preko podkožnega maščevja in/ali debelina tumorja > 6 mm (debelino merimo od granularnega sloja normalnega epidermisa ob tumorju do najglobljega dela tumorja).
- pT1, pT2 tumorji, ki imajo globoko invazijo (glej zgoraj), so po definiciji pT3!
- Perinevralna invazija = pT3 (če je prizadeti živec debelejši od 0,1 mm ali če je perinevralna invazija v podkožnem maščevju).

Stadij	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	vsak N	M0
	Vsak T	vsak	

## KLASIFIKACIJA TNM

Obstaja več klasifikacij cSCC, v priporočilu navajamo klasifikacijo ki povzema 8. izdajo American Joint Committee on Cancer (AJCC). Ta opredeljuje nemelanomske kožne rake glave in vratu z izjemo Merkllovega raka kože. Ob tem je potrebno poudariti, da klasifikacija ne opredeljuje ploščatoceličnih tumorjev sluznice glave in vratu. Slabost večine, pa tudi te klasifikacije AJCC, je heterogenost stadija III in tako ne povsem realna opredelitev prognoze bolnikov z regionalnimi zasevki cSCC. Nekoliko nezanesljiva je tudi napovedna vrednost opredelitve bolnikov z metastatsko boleznijo.

Tabela 2. Klinična stadiji cSCC, povzeti po klasifikaciji AJCC:

TX	primarnega tumorja ni mogoče oceniti
T0	ni znakov primarnega tumorja
Tis	<i>In situ</i> karcinom
T1	tumor ≤ 2 cm premera z < 2 dejavnikoma tveganja*
T2	tumor > 2 cm premera ALI katerekoli velikosti z ≥ 2 dejavnikoma tveganja
T3	tumor vrašča v maksilo, mandibulo, orbito ali temporalno kost
T4	tumor vrašča v skelet ali perinevralno vraščanje lobanjske baze

NX	regionalnih zasevkov ni mogoče oceniti
N0	ni zasevkov v regionalnih bezgavkah
N1	zasevek ene ipsilateralne bezgavke ≤ 3 cm premera
N2	zasevek ene ipsilateralne bezgavke > 3 cm a ≤ 6 cm premera ALI multipli ipsilateralni zasevki v bezgavkah ≤ 6 cm premera
N3	zasevek v bezgavki > 6 cm premera
<b>ODDALJENI ZASEVKI</b>	
M0	ni oddaljenih zasevkov
M1	oddaljeni zasevki

Stadij	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
IV	T1-T3	N2, N3	M0
	T4	Vsak N	M0
	Vsak T	Vsak N	M1

## NEINVAZIVNO ZDRAVLJENJE

Poleg kirurškega zdravljenja, ki zagotovi najmanj ponovitev bolezni, poznamo tudi številne neinvazivne oblike zdravljenja cSCC.

#### Načini zdravljenja AK (prekanceroze)

- krioterapija
- kiretaža in elektrodesikacija (hiperkeratotične AK)
- 3,75 % in 5 % imikvimod krema
- 5 % 5-fluorouracil krema
- 0,5 % 5-fluorouracil v kombinaciji z 10 % salicilno kislino
- 3 % diklofenak v 2,5 % hialuronskem gelu
- ablativni postopki (dermabrazija, laser)
- kemični piling s trikloroocetno kislino
- fotodinamična terapija s topikalno aplikacijo 5-ALA (5-aminolevulinska kislina) ali MAL (metil-aminolevulinat)
- vermilionektomija z ablativnim laserjem (aktinični heilitis)

#### Načini zdravljenja cSCC in situ (Mb. Bowen)

- krioterapija
- kiretaža in elektrodesikacija
- 5 % imikvimod krema
- 5-fluorouracil krema
- fotodinamična terapija z lokalno aplikacijo 5-ALA (5-aminolevulinska kislina) ali MAL (metil-aminolevulinat)

#### Možni načini zdravljenja nizkorizičnega cSCC

Zlati standard zdravljenja cSCC je kirurško zdravljenje. V primeru nizkorizičnega cSCC (primarni tumor, predvsem tisti velikosti < 1 cm, dobro omejen, brez ulceracije, histološko dobro diferenciran, na trupu in okončinah) in pri bolnikih z visokim tveganjem za razvoj cSCC ter s številnimi lezijami, prihaja v poštev zdravljenje s krioterapijo (dva cikla pomrzovanja po 30 sekund s 3-5 mm varnostnim robom) ter s kiretažo in elektrodesikacijo.

## KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Z uspešnostjo kirurškega zdravljenja lahko primerjamo vse druge metode zdravljenja. Kirurška odstranitev tumorja kože omogoča patohistološko oceno celotnega tumorja, oceno globokega in stranskih robov in tako najzanesljivejšo preprečitev lokalne ponovitve bolezni. Namen uspešnega kirurškega posega je ozdravitev ob optimalnem funkcijskem in estetskem rezultatu zdravljenja.

Kirurško zdravljenje načrtujemo glede na klinični izgled tumorja in anatomsko lego tumorja. Ob načrtovanju ne smemo pozabiti na klinični pregled regionalnih bezgavk. Kirurško zdravljenje omejenega cSCC lahko opravi družinski zdravnik, dermatolog, kirurg, otorinolaringolog, oftalmolog. V primeru lokalno, lokoregionalno in metastatsko napredovale bolezni pa je potrebno bolnika predstaviti na multidisciplinarnem Konziliju za kožne rake.

Pred načrtovanjem kirurškega zdravljenja cSCC slikovna diagnostika v večini primerov ni potrebna, svetujemo jo zgolj v naslednjih:

- cSCC nastal v kronični rani,
- > 2 cm premera,
- sega globlje od podkožja,
- Breslow > 2mm,
- slabo diferenciran,
- perinevralna invazija,
- vretenastocelični, dezmozoplastični, akantolitični, karcinosarkomatozni in adenoskvamozni podtip,
- hitra rast, ponovitev bolezni,
- zajema ustnico, uho,
- imunosuprimiran bolnik.

Ob kliničnem sumu na regionalne zasevke opravimo ABTI s citološko analizo vzorca. Ob klinično neprizadetih bezgavkah bolnikov z visokorizičnimi tumorji svetujemo UZ regionalne bezgavčne lože z morebitno ABTI. Pri oceni lokalnega napredovanja cSCC in destrukcije okolnih tkiv opravimo MRI (ocena prizadetosti mehkih tkiv, perinevralne invazije) ali CT preiskavo z uporabo kontrastnega sredstva (ocena destrukcije kostnine).

Ekscizija kožnega tumorja z ustreznim varnostnim robom zdrave kože je najuspešnejši način zdravljenja, saj zagotavlja 5-letno ozdravitev 95 % bolnikov. Kirurški poseg lahko opravimo kot klasično



ekscizijo tumorja ali po metodi Mohove mikrografske kirurgije. Mohova kirurgija se v Sloveniji redko uporablja.

Klasična vretenasta ekscizija tumorja s 5 mm varnostnim robom je tako najpogostejši način zdravljenja. Orientacijo odstranjenega vzorca kože vedno označimo. Sledi patohistološka ocena robov. Če imamo možnost pregleda vseh robov vzorca, lahko te ocenimo tudi po metodi zmrzlega reza v času posega. Pomembno je, da zagotovimo ustrezno oddaljenost invazivne komponente tumorja od roba izrezanega vzorca; morebitna in situ komponenta ali keratoakantotične spremembe na uspeh ekscizije ne vplivajo.

Ekscizijo načrtujemo v skladu z napetostnimi linijami kože. Zajeti mora podkožje, ohranimo pa spodaj ležečo fascijo, perihondrij ali periost, če v te tumor ne vrašča. Robove rane najpogosteje primarno zašijemo, lahko pa svetujemo redne preveze ter celjenje per secundam. Če je potrebno kritje nastalega defekta, se odločimo za kožni presadek delne debeline. Obsežne rekonstrukcije defekta, ki vključujejo kožne režnje so smiselne le, če je patohistološko potrjena popolna odstranitev cSCC z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni ter ustrezen rob.

Na podlagi končnega patohistološkega izvida in ocene tveganja za ponovitev ali progres cSCC sklepamo o ustreznosti ekscizije. Ločimo tumorje z nizkim in visokim tveganjem za ponovitev ali progres bolezni (Tabela 3). Pri tumorjih z visokim tveganjem ali nepopolno odstranjenih tumorjih opravimo reekscizijo primarne brazgotine vedno, ko je to mogoče (Tabela 4).

Tabela 3. Dejavniki tveganja nizko- in visokorizičnih cSCC

Tveganje	Preme r	Predel	Globina invazije	Histo. značilnosti	Kirurški rob	Imunosupresij a
<b>NIZKO</b>	< 2cm	UV izpostavljeni deli razen uho/ustnica	< 6 mm, nad podkožnim maščevjem	dobro diferenciran, običajna oblika ali verukozna oblika	v zdravo	NE
<b>VISOKO</b>	> 2 cm	uho/ustnica, UV neizpostavlje	> 6 mm, invazija prek	zmerno ali slabo diferenciran, akantolitični,	nepopoln a	DA (transplantacija, kronična

	<p>n predel (dlan/podplat)</p> <p>cSCC na mestu kronične rane, opeklin, brazgotine, obsevanja, lokalna ponovitev</p>	<p>podkožnega maščevja</p>	<p>vretenasti, dezmodoplastičen, karcinosarkomatozni, adenoskvamozni podtip, perinevralna invazija</p>	<p>imunosupresivna bolezen ali zdravljenje)</p>
--	--	----------------------------	--	---

Tabela 4. Priporočen makroskopski rob kirurške ekscizije glede na globino invazije tumorja in dejavnike tveganja za lokalno ponovitev bolezni ali zasevanje

Tveganje	Značilnosti cSCC	Odstotek zasevanja	Rob ekscizije
minimalno	≤ 2 mm	0 %	5 mm
nizko	2.01 – 6 mm	4 %	5 do 10* mm
visoko	> 6 mm	16 %	10 mm

\* reekscizija kot pri visokotveganih tumorjih, če so prisotni dejavniki, značilni za visoko tveganje, navedeni v Tabeli 1

Bolnike z LacSCC, pri katerih začetno kirurško zdravljenje z ustreznim kozmetičnim in funkcionalnim izidom ni mogoče, predstavimo na multidisciplinarnem konziliju. Po začetnem sistemskem zdravljenju ali radioterapiji je smiselno ponovno razmisliti o možnosti popolne kirurške odstranitve tumorja.

### *Kirurgija regionalnih zasevkov cSCC*

Biopsija varovalne bezgavke (angl. sentinel node biopsy, SNB)

V preteklosti so raziskovalci skušali opredeliti prognostičen pomen SNB pri cSCC, a žal dokončnega odgovora na to vprašanje nimamo. Metaanaliza 19-ih temu namenjenih raziskav, v katero je bilo vključenih 130 bolnikov, je pokazala, da je SNB pozitiven pri 12.3 % bolnikov s premerom tumorja > 2 cm. Z bolnikom, ki ga zdravimo zaradi cSCC z značilnostmi visokotveganih tumorjev, se pogovorimo o možnosti SNB. Poseg je namreč varen, saj je tveganje za pooperativne zaplete le 5-10 %.

Če s SNB potrdimo zasevek v bezgavki, temu sledi disekcija bezgavčne lože.

## Disekcija regionalne bezgavčne lože

Poročila o pogostosti regionalnih zasevkov cSCC so različna, nekateri navajajo tudi do 13 % ponovitev bolezni v obliki zasevkov v bezgavkah. Kljub temu da zaradi majhnega števila bolnikov z zasevki v regionalnih bezgavkah ni zanesljivih podatkov o priporočenem obsegu in uspehu disekcije regionalnih bezgavčnih lož, ta poseg svetujemo bolnikom s klinično odkritimi in z ABTI potrjenimi zasevki cSCC. Raziskave so namreč pokazale, da je preživetje brez bolezni pri bolnikih po disekciji bezgavčne lože in radioterapiji daljše kot pri tistih, ki so bili zgolj obsevani. Bolnikom, katerih stanje zmogljivosti in obseg bolezni to dopušča, tako vedno svetujemo kirurški poseg.

Bolniku s potrjenim zasevkom v bezgavčni loži izključimo oddaljene zasevke s slikovno diagnostiko (PET-CT, CT trebuha in prsnega koša s kontrastom). Po potrebi opravimo tudi CT bezgavčne lože za oceno vraščanja tumorja v okolne strukture. Zaradi lokalno agresivne rasti tumorja je priporočljivo, da oceno operabilnosti in poseg opravi kirurg, večč disekcij bezgavčnih lož.

Odstranimo celotno bezgavčno ložo, upoštevajoč anatomske meje. V primeru zasevka v predelu obušesne slinavke opravimo superficialno parotidektomijo istočasno z odstranitvijo vseh petih nivojev vratnih bezgavk. V primeru solitarnega zasevka v bezgavki velikosti  $\leq 3$  cm priporočamo selektivno vratno disekcijo. V primeru zasevkov v pazduhi odstranimo vse tri nivoje bezgavk. V primeru potrjenega zasevka v predelu dimelj svetujemo odstranitev ingvinalnih, iliakalnih in obturatornih bezgavk.

Zdravljenje bolnika, pri katerem zaradi lokoregionalno napredovale bolezni kirurški poseg ni mogoč, vedno načrtujemo na multidisciplinarnem konziliju. Ob uspešnem sistemskem zdravljenju ali radioaterapiji je tudi pri teh bolnikih smiselno zdravljenje zasevkov v bezgavkah zaključiti s popolno odstranitvijo bezgavčne lože.

Zasevki cSCC v regionalnih bezgavkah pomembno vplivajo na tveganje za ponovitev bolezni in preživetje bolnikov; ocenjeno 5-letno preživetje brez bolezni je 59 – 83 %.

### *Kirurško zdravljenje lokalno napredovalega in metastastkega cSCC*

Lokalno ponovitev bolezni in *in transit* zasevke odstranimo v celoti kirurško, če število, anatomska lega in velikost tumorjev to dopuščata.

V primeru, da kirurški poseg ni mogoč, zdravljenje načrtujemo multidisciplinarno.

Izbranim bolnikom z LacSCC okončin lahko ponudimo tudi zdravljenje s hipertermično izolirano ekstremitetno perfuzijo (angl. *hyperthermic isolated limb perfusion*, HILP) okončine s TNF-alfa in melfalanom. Poseg opravimo v splošni anesteziji. V raziskave, ki so namenjene učinkovitosti HILP, so pogosto vključeni tudi bolniki z napredovalim cSCC okončin, rezultati pa govorijo v prid uspešni lokalni

kontroli bolezni. Pomembno je, da z uspešno opravljeno HILP tem bolnikom lahko prihranimo amputacijo uda.

Možnost zdravljenja bolnikov s krvavečimi in bolečimi kožnimi zasevki je tudi elektrokemoterapija z uporabo bleomicina ali cisplatina. Poseg je kratek in ga lahko opravimo v sklopu dnevne bolnišnice. Raziskovalci poročajo o uspešnem zmanjšanju težav in kontroli rasti tumorjev s to metodo.

## **RADIOTERAPIJA (RT)**

V tem poglavju so navede indikacije za RT cSCC (*nivo dokazov: kategorija 2A*).

### *Primarni tumor*

#### **RT kot primarno zdravljenje**

Bolniki, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje: starejši od 60 let, pričakovan je slabši funkcionalni/kozmetični rezultat; bolniki, ki odklonijo ali niso sposobni za kirurški poseg.

- tumorji z nizkim tveganjem
- tumorji z visokim tveganjem

#### **Pooperativna RT**

Po *popolni* kirurški odstranitvi (R0): obsežno perinevralno širjenje (prizadetost živca pod mejo dermisa ali večjega živca premera  $\geq 1$  mm); premer tumorja  $> 2$  cm; infiltracija v globino  $> 6$  mm ali preko meje podkožnega maščevja; erozija kosti.

- tumorji z visokim tveganjem

Po *neopolni* kirurški odstranitvi (R1/R2): ni možna reekscizija; bolniki, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje).

- tumorji z nizkim tveganjem
- tumorji z visokim tveganjem

### *Področne bezgavke*

#### **RT kot primarno zdravljenje**

- neoperabilna bolezen ( $\pm$  sistemska terapija, po presoji multidisciplinarnega Konzilija za kožne rake, MDK)

#### **Pooperativna RT**

- trup in ekstremitete: multiple bezgavke in/ali ekstrakapsularno širjenje
- glava in vrat:
  - brez ekstrakapsularnega širjenja in ena bezgavka  $\leq 3$  cm  $\rightarrow$  možnost RT po presoji MDK
  - brez ekstrakapsularnega širjenja in  $\geq 2$  bezgavki ali ena bezgavka  $> 3$  cm  $\rightarrow$  RT
  - ekstrakapsularno širjenje  $\rightarrow$  RT ( $\pm$  sistemska terapija, po presoji MDK)
  - nepopolna odstranitev bezgavk(e)  $\rightarrow$  RT ( $\pm$  sistemska terapija, po presoji MDK)

### *Oddaljeni zasevki*

- uporaba RT po presoji MDK

### *Načela RT cSCC*

- Pri obsevanju primarnega tumorja z žarki energij v MV območju je potrebna uporaba bolusa (za zagotavljanje ustrezno visoke kožne doze).
- Boljši kozmetični učinek je dosežen z daljšimi režimi obsevanja z več frakcijami in naj bi se uporabljali tudi v slabše prekrvavljenih delih in področjih blizu hrustanca.
- V primeru obsežne perinevralne invazije (klinično očitna prizadetost živca; prizadetost večjega živca z imenom, še posebej v področju glave in vratu) je potrebno razmisliti o vključitvi v obsevalno polje tudi poti lokalnih živcev proksimalno od tumorja.
- RT je kontraindicirana pri bolnikih z genetskimi motnjami, povezanimi z večjo dovzetnostjo za nastanek kožnega raka (npr. sindrom bazalnoceličnega nevusa).
- RT je pogojno kontraindicirana pri bolnikih z boleznimi vezivnega tkiva (npr. skleroderma).
- V primeru lokalne ponovitve bolezni po predhodni RT (znotraj obsevalnega polja) naj bi se ponovno RT (re-iradiacija) rutinsko ne uporabljalo.

### *Primarni tumor*

#### **RT kot primarno zdravljenje**

- tumorji premera  $< 2$  cm:
  - 30 Gy v 5 fx/2-3 tednih
  - 38-40 Gy v 8-10 fx/2 tednih
  - 50-55 Gy/3-4 tednih
  - 60-64 Gy/6-7 tednih
- tumorji premera  $\geq 2$  cm, T3/4 ali invazija v kost ali v globino:
  - 60-70 Gy/6-7 tednih
  - 45-55 Gy /3-4 tednih

### **Pooperativna RT**

- 60-66 Gy/6-7 tednih
- 50 Gy/4 tednih

### *Področne bezgavčne lože*

#### **Brez predhodne operacije**

- klinično negativne, s povišanim tveganjem za zasevke: 50 Gy/5 tednih
- klinično pozitivne: 60-70 Gy/6-7 tednih

#### **Po predhodni operaciji**

- popolna odstranitev *in* brez ekstrakapsularnega širjenja: 50-60 Gy/5-6 tednih
- nepopolna odstranitev *ali* ekstrakapsularno širjenje: 60-70 Gy/6-7 tednih

#### **Živci (proksimalni potek)**

- klinično sumljivo za infiltracijo: 50-60 Gy/5-6 tednih

### *Radiokemoterapija*

Skupaj z RT naj bi se uporabljali naslednji sistemski agensi:

- cemiplimab
- cisplatin (nivo dokazov: kategorija 3)
- cisplatin + 5-fluorouracil (nivo dokazov: kategorija 3)
- cetuksimab
- karboplatin (nivo dokazov: kategorija 3)

## **SISTEMSKO ZDRAVLJENJE**

### *Adjuvantno sistemsko zdravljenje*

Standardno adjuvantno sistemsko zdravljenja cSCC ni registrirano in ga ne priporočamo.

V primeru radikalne ekscizije cSCC ni indicirano pooperativno sistemsko zdravljenje, smiselna je vključitev v klinično raziskavo, v kolikor je ta na voljo.

V primeru radikalne ekscizije z visokim tveganjem za ponovitev sledi obsevanje z ali brez sistemskega zdravljenja ter, če je mogoče, vključevanje v klinične raziskave.

*Sistemsko zdravljenje lokalno in lokoregionalno napredovalega nemetastatskega neoperabilnega cSCC*

Mnenje o zdravljenju nemetastatskega LacSCC ter lokoregionalno napredovalega cSCC poda multidisciplinarni konzilij za posameznega bolnika glede na njegovo splošno stanje, sočasne bolezni in zdravila, ki jih jemlje. Sistemsko zdravljenje vodi internist onkolog.

**V kombinaciji z obsevanjem:**

- vključitev v klinično raziskavo (v kolikor je na voljo),
- sistemska terapija:
  - cemiplimab
  - cisplatin (kategorija 3)
  - karboplatin (kategorija 3)
  - cisplatin+5-FU (kategorija 2B)
  - zaviralci EGFR (cetuksimab) (kategorija 2A).

**Samo sistemska terapija:**

- vključitev v klinično raziskavo (v kolikor je na voljo),
- cemiplimab (kategorija 2A),
- v kolikor so kontraindikacije za zaviralce imunskih nadzornih točk:
  - cisplatin (kategorija 2B)
  - karboplatin (kategorija 2B)
  - cisplatin+5-FU (kategorija 2A)
  - zaviralci EGFR (cetuksimab) (kategorija 2A).

*Sistemsko zdravljenje napredovalega neresektibilnega in mcSCC*

- cemiplimab (kategorija 2A)
- pembrolizumab\*
- vključitev v klinično raziskavo, v kolikor je na voljo.
- v kolikor so kontraindikacije za zaviralce imunskih nadzornih točk:
  - karboplatin (kategorija 2B)
  - cisplatin+/-5-FU (kategorija 2A)
  - zaviralci EGFR (cetuksimab) (kategorija 2A).

\*Po registraciji s strani EMA in umestitvi na B-listo zdravil in s tem zagotovljenega financiranja zdravljenja s strani ZZS

Če je na voljo možnost vključitve v klinično raziskavo, se priporoča le-to. O sistemskega zdravljenju se odločamo individualno pri vsakem bolniku, glede na obsežnost metastatske bolezni, prisotnih simptomov bolezni, stanja zmogljivosti bolnika in njegovih sočasni bolezni ter redno terapijo, ki jo jemlje zaradi sočasni bolezni.

Imunoterapija s cemiplimabom se zaenkrat ne priporoča v sistemskega zdravljenju bolnikov cSCC, ki nastane kot posledica imunosupresivne terapije po transplantaciji organa, saj iz klinični raziskav ni podatkov o varnosti imunoterapije za te bolnike. Tem bolnikom se priporoča zdravljenje z zaviralcem EGFR cetuksimabom, sistemskega kemoterapijo ali kombinacijo, glede na splošno stanje bolnika.

## **PREPREČEVANJE**

Med preventivne ukrepe za preprečevanje cSCC uvrščamo zaščito kože pred UV žarki (ustrezna oblačila, pokrivala, nanos krem z visokim zaščitnim faktorjem, ki ščitijo pred UVA in UVB žarki, izogibanje soncu med 10. in 16. uro), neuporabo solarijev, redno pregledovanje in samopregledovanje kože ter zdravila.



### *Preprečevanje (zmanjšanje) nastanka cSCC z zdravili*

Z namenom preprečiti ali zmanjšati tveganje za nastanek novega cSCC pri bolnikih s številnimi in/ali agresivnejšimi oblikami cSCC so bile narejene študije z nekaterimi sistemskimi (retinoidi, nikotinamid, nesteroidni antirevmatiki) in lokalnimi zdravili (5-fluorouracil, kalcipotriol, tretinoin).

Retinoida (acitretin, izotretinoin) sta se izkazala za učinkoviti zdravili za zmanjšanje pojava cSCC pri bolnikih z visokim tveganjem (npr. po transplantaciji organov, pri zdravljenju s terapijo PUVA, prejetanju BRAF zaviralcev), vendar se ju zaradi številnih neželenih učinkov rutinsko ne uporablja.

Nikotinamid (vodotopna oblika vitamina B3) poveča učinkovitost intrinzičnih popravljalnih mehanizmov in zmanjšuje imunosupresivni učinek UV sevanja. Enoletno prejetanje nikotinamida zmanjša pojavnost cSCC za 30 %. Učinek zdravila je izražen le za čas jemanja le-tega.

Pri bolnikih po transplantaciji organov se zaradi imunosupresivnega zdravljenja lahko pojavljajo številni cSCC. Za zmanjšanje pojavnosti cSCC prihaja v poštev znižanje odmerka in/ali zamenjava imunosupresivnega zdravila (npr. zaviralci mTOR namesto zaviralcev kalcinevrina, mikofenolat mofetil namesto azatioprina).

## **SLEDENJE PO ZAKLJUČKU ZDRAVLJENJA**

Sledenje bolnikom po zaključku zdravljenja je namenjeno zgodnjemu odkritju ponovitve bolezni ter odkritju novih keratinocitnih rakov kože ali kožnega melanoma. Relativno tveganje za nov primarni kožni melanom ob tem je 1.99 pri moških in 2.58 pri ženskah. 5-letna verjetnost novega primarnega cSCC je 42.1 %.

Sledenje bolnikom s cSCC je prilagojeno oceni tveganja na podlagi odstranjenega primarnega cSCC ter morebitnega lokalnega ali metastatskega razsoja primarnega tumorja. Sledenje vključuje pregled celotne kože ter pregled in palpacijo brazgotine po odstranitvi tumorja in pripadajoče bezgavčne lože. Pri visokem tveganju kliničnim pregledom dodamo še UZ pregled bezgavčnih lož. V primeru, da začetnega zdravljenja ni opravil dermatolog, svetujemo pregled pri dermatologu v 6–12 mesecih po zaključku zdravljenja. Bolnike z metastatsko neoperabilno boleznijo v času zdravljenja s sistemsko terapijo spremlja internist onkolog.

Pri starejših in oslabeledih bolnikih po zdravljenju tumorjev z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni na soncu izpostavljeni koži prilagodimo pogostost pregledov tveganju in bolnikovim potrebam.

Za večino bolnikov je po zaključku zdravljenja cSCC priporočeno sledenje, predstavljeno v tabeli 5.

Tabela 5. Priporočilo sledenja bolnikom po zaključku zdravljenja cSCC

cSCC tveganje	Klinični pregled	Slikovna diagnostika	Morebitna ponovitev
Nizko	6-12 mesecev, 5 let	Ne	Nov primarni kožni tumor
Visoko	3-6 mesecev 2 leti, 6-12 mesecev 3. do 5. leto, letno kasneje	UZ bezgavčne lože 3-6 mesecev 2 leti (glede na tveganje)	Lokalna ponovitev, nov primarni tumor, regionalni zasevki
LacSCC ali mcSCC	Vsake 3 mesece 5 let	UZ bezgavčne lože 3-6 mesecev 5 let nato vsakih 6-12 mesecev. CT/MRI/ PET-CT glede na klinično sliko ali vsakih 6 - 12 mesecev	Regionalni zasevki in oddaljeni zasevki
Imunosupresija*	6 - 12 mesecev doživljenjsko glede na karakteristike primarnega tumorja	Glede na lastnosti primarnega tumorja	Nov primarni tumor, regionalni zasevki, oddaljeni zasevki

\*Pri bolnikih z imunosupresijo, hematološkimi obolenji, genetsko predispozicijo in predhodnimi multiplimi cSCC razmislimo o pregledih, ki si sledijo vsakih 3-6 mesecev doživljenjsko.

## LITERATURA

Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *Eur J Cancer*.

Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *Eur J Cancer*.

Zadnik V, Žagar T. SŁORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno s spletne strani: [www.slora.si](http://www.slora.si) (24. 6. 2020).

National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): Squamous Cell Carcinoma Skin Cancer. Version 2.2020. [cited 2020 July 14]. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/Squamous Cell Carcinoma Skin Cancer.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/Squamous_Cell_Carcinoma_Skin_Cancer.pdf)

Cancer Council Australia. Clinical Guidelines Network. Version 2019. Pridobljeno 24. 6. 2020 s spletne strani: [https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Keratinocyte carcinoma/Epidemiology CSCC](https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Keratinocyte_carcinoma/Epidemiology_CSCC)





ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

# PLOŠČATOCÉLIČNI RAK KOŽE KLINIČNA POT

Avtorji: Barbara Perić, Primož Strojjan, Janja Ocvirk, Marko Hočevar,  
Tomi Bremec, Martina Reberšek

Julij 2020

# KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posrednih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu.

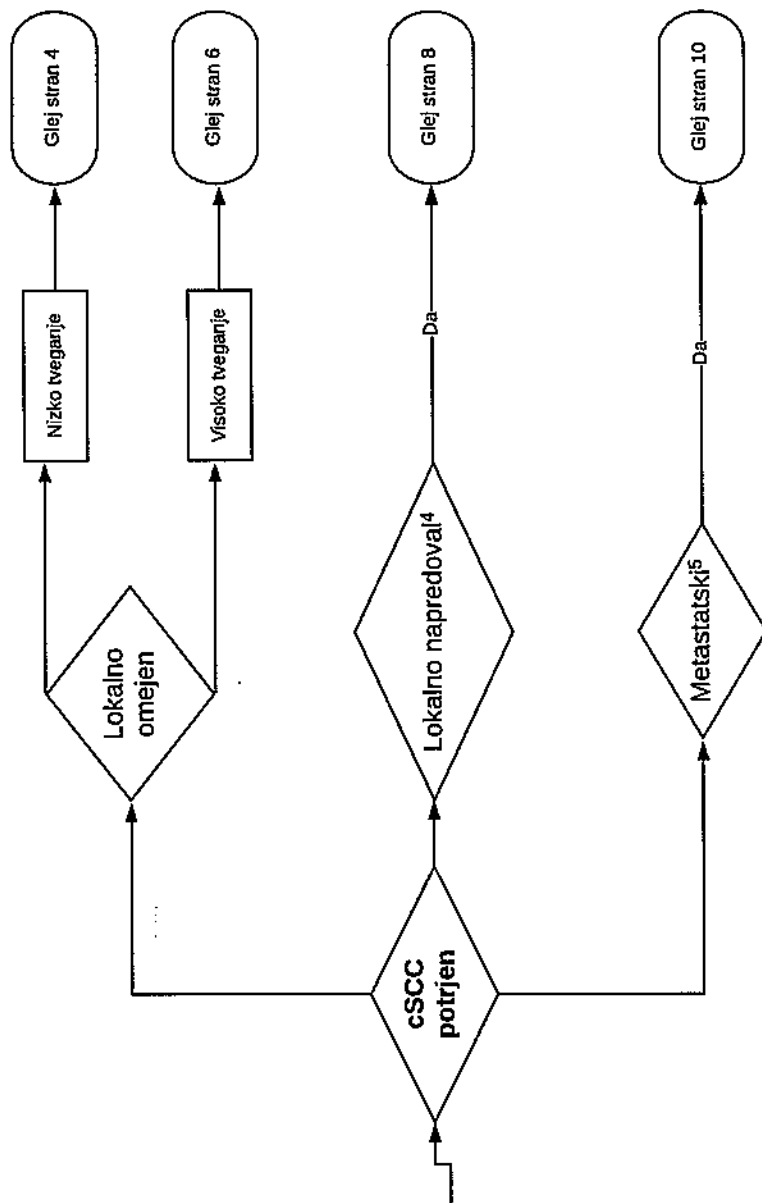
Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020

Klinična slika

Za cSCC sumljiva papula ali plak, včasih luščeča ali hiperkeratotična površina, lezija se počasi povečuje, ulcerira, tvori hemoragično krusto<sup>1</sup>

1. Anamneza in klinični pregled celotne kože
2. Ob klinični presoji pregled bezgavčne lože
3. Pregled dokumentacije morebitnega predh. kirurškega zdravljenja
4. Pregled patohisto. izvida
5. Ekscizijska biopsija, incizijska biopsija, punch biopsija, ABTI<sup>2</sup>
6. Sumljive bezgavke opredelimo z ABTI
7. Ocena tveganja<sup>3</sup>
8. Diagnostika in/ali zdravljenje; družinski zdravnik, dermatolog, kirurg, otorinolaringolog, oftalmolog

Začetna ocena



Zdravljenje

<sup>1</sup>Podrobnejša razlaga klinične slike, dejavnikov tveganja in epidermiblogije je na voljo v Ploščatocelični rak kože, Priporočila za zdravljenje, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup> Aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI)

<sup>3</sup> Podrobnejši opis nizko- in visokorizičnega cSCC na strani 3

<sup>4</sup> Obsežen tumor z vrašcanjem v okolno kožo in v globlje strukture (orbita, sinusi, mišice, kost, perineuralna infiltracija) ter s pridruženimi simptomi. Ne moremo zdraviti s kirurškim posegom ali radioterapijo/zdravljenjem s kirurškim posegom povzročilo neželene zaplete, pretirano morbiditeto ali funkcionalno okvaro. Po klasifikaciji TNM bi tovrstni tumorji ustrezali T3/T4 tumorjem.

<sup>5</sup> Vključuje tumorje z zasevki v regionalnih bezgavkah, in transit zasevke ali oddaljene zasevke.

## KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagramine nadomesti klinične, presoje zdravnika v posabnih okoliščinah, in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu.

Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020

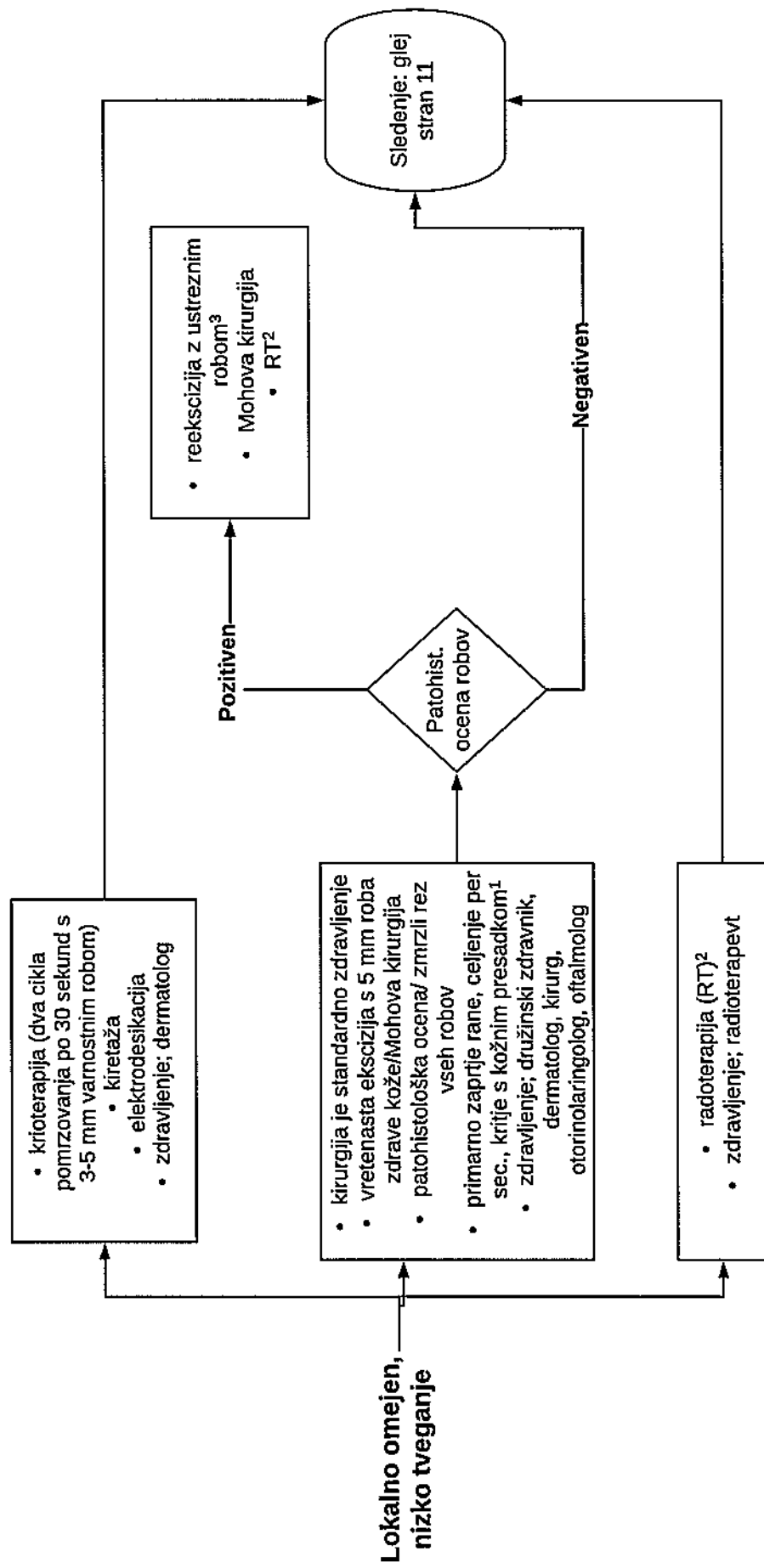
### Dejavniki tveganja nizko- in visokorizičnega cSCC<sup>1</sup>

Tveganje	Premer	Predel	Globina invazije	Histo.značilnosti	Kirurški rob	Imunosupresija
<b>NIZKO</b>	< 2cm	UV izpostavljeni deli razen uho/ustnica	< 6 mm, nad podkožnim maščevjem	dobro diferenciran, običajna oblika ali verukozna oblika	v zdravo	NE
<b>VISOKO</b>	> 2 cm	uho/ustnica, UV neizpostavljen predel (dlan/podplat) cSCC na mestu kronične rane, opeklin, brazgotine, obsevanja, lokalna ponovitev	> 6 mm, invazija prek podkožnega maščevja	zmerno ali slabo diferenciran, akantolični, vretenasti, dezmplastičen, karcinosarkomatozni, adenoskvamozni podtip, perinevralna invazija	nepopolna	DA (transplantacija, kronična imunosupresivna bolezen ali zdravljenje)

<sup>1</sup> Na podlagi prisotnosti enega/več od opisanih dejavnikov tveganja tumor razvrstimo v ustrezno skupino

# KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu. Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020



<sup>1</sup> Svetuje se kožni presadek delne debeline. Obsežne rekonstrukcije defekta s kožnim režnjem so smiselne le, če je patohist. potrjena popolna odstranitev cSCC z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni ter ustrezen rob.

<sup>2</sup> RT se svetuje bolnikom > 60 let ali vedno kadar ni možna reekscizija

<sup>3</sup> Priporočen makroskopski rob kirurške ekscizije: glej stran 5



## KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne predstavlja klinične, praseje zdravnikov, v posebnih okoliščinah in/ali praseje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščato-celičnega raka glave in vratu.

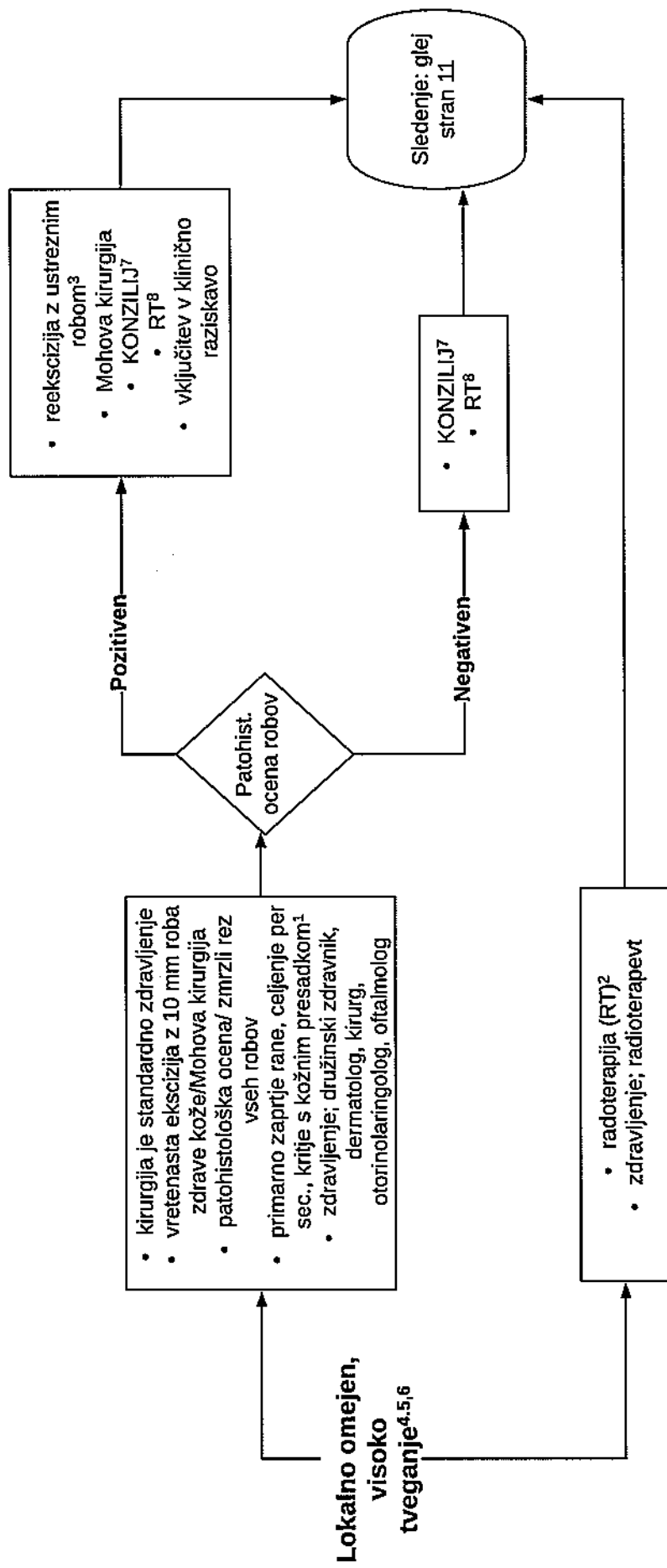
Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020

Priporočen makroskopski rob kirurške ekscizije glede na globino invazije cSCC in dejavnike tveganja za lokalno ponovitev bolezni ali zasevanje

Tveganje	Globina invazije cSCC	Odstotek zasevanja	Rob ekscizije
nizko	2.01 – 6 mm	4 %	5 do 10 mm
visoko	> 6 mm	16 %	10 mm

# KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu.  
Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020



1 Svetuje se kožni presadek delne debeline. Obsežne rekonstrukcije defekta s kožnim režnjem so smiselne le, če je patohist. potrjena popolna odstranitev cSCC z nizkim tveganjem za ponovitev boleznih ter ustrezen rob.

2 Starost >60 let in ne glede na leta, kadar bolnik zavrne ali ni kandidat za kirurško zdravljenje

3 Priporočen makroskopski rob kirurške ekscizije: glej stran 5

4 Če bolnik prejema imunosupresivno terapijo, je potrebno razmisлити o ustreznih prilagoditvah ali spremembi le-te

5 Predstavimo možnost biopsije varovalne bezgavke (angl. *sentinel node biopsy*, SNB)

6 Načrta slikovne diagnostike primarnega tumorja: glej stran 7

7 Multidisciplinarni konzilij za melanom in kožne rane = KONZILIJ

8 Po RO eksciziji: obsežno perinevralno širjenje (prizadetost živca pod mejo dermisa ali večjega živca premera  $\geq 1$  mm)/premer tumorja > 2 cm/infiltracija v globino > 6 mm ali preko meje podkožnega maščevja/erozija kosti. R1/R2 ekscizija: ni možna reekscizija/bolnik ni kandidat za kirurško zdravljenje

## KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnikov v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu.

Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020

### Načela slikovne diagnostike primarnega tumorja ob načrtovanju zdravljenja

Slikovna diagnostika v večini primerov NI potrebna, svetovana je zgolj v naslednjih primerih:

- cSCC nastal v kronični rani,
- > 2 cm premera,
- sega globlje od podkožja,
- Breslow > 2mm,
- slabo diferenciran,
- perinevralna invazija,
- vretenastocelični, dezmozoplastični, akantolitični, karcinosarkomatozni in adenoskvamozni podtip,
- hitra rast, ponovitev bolezní,
- zajema ustnico, uho,
- imunosuprimiran bolnik.

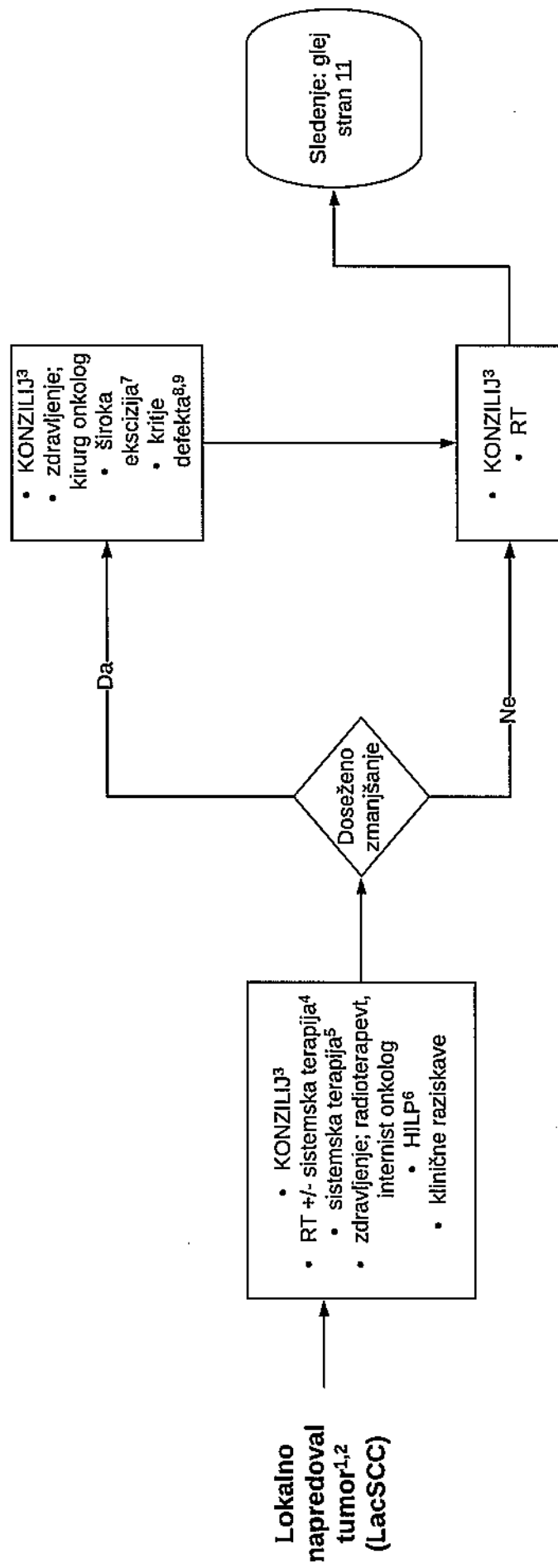
Ob kliničnem sumu na regionalne zasevke opravimo ABTI s citološko analizo vzorca.

Ob klinično neprizadetih bezgavkah bolnikov z visokorizičnimi tumorji svetujemo UZ regionalne bezgavčne lože z morebitno ABTI.

Pri oceni lokalnega napredovanja cSCC in destrukcije okolnih tkiv opravimo MRI (ocena prizadetosti mehkih tkiv, perinevralne invazije) ali CT preiskavo z uporabo kontrastnega sredstva (ocena destrukcije kostnine).

# KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih; zdravljena večina bolnikov. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu. Nadomestni klinične presoje zdravnikov v posebnih okoliščinah in ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu. Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020



<sup>1</sup> Če bolnik prejema imunosupresivno terapijo, je potrebno razmisлити o ustreznih prilagoditvah ali spremembah le-te

<sup>2</sup> Načela slikovne diagnostike primarnega tumorja, glej stran 7

<sup>3</sup> Multidisciplinarni konzilij za melanom in kožne rake = KONZILIJ

<sup>4</sup> Cemiplimab, cisplatin (nivo dokazov: kategorija 3), karboplatin (kategorija 2B), zaviralci EGFR (cetuximab) (kategorija 2A)

<sup>5</sup> Cemiplimab (kategorija 2A), v kolikor so kontraindikacije za zaviralce imunskih nadzorov: cisplatin (kategorija 2B), karboplatin (kategorija 2B), cisplatin+5-FU (kategorija 2A), zaviralci EGFR (cetuximab) (kategorija 2A)

<sup>6</sup> Hipertermična izolirana ekstremitetna perfuzija (HILP) uda

<sup>7</sup> Priporočen makroskopski rob kirurške ekscizije, glej stran 5

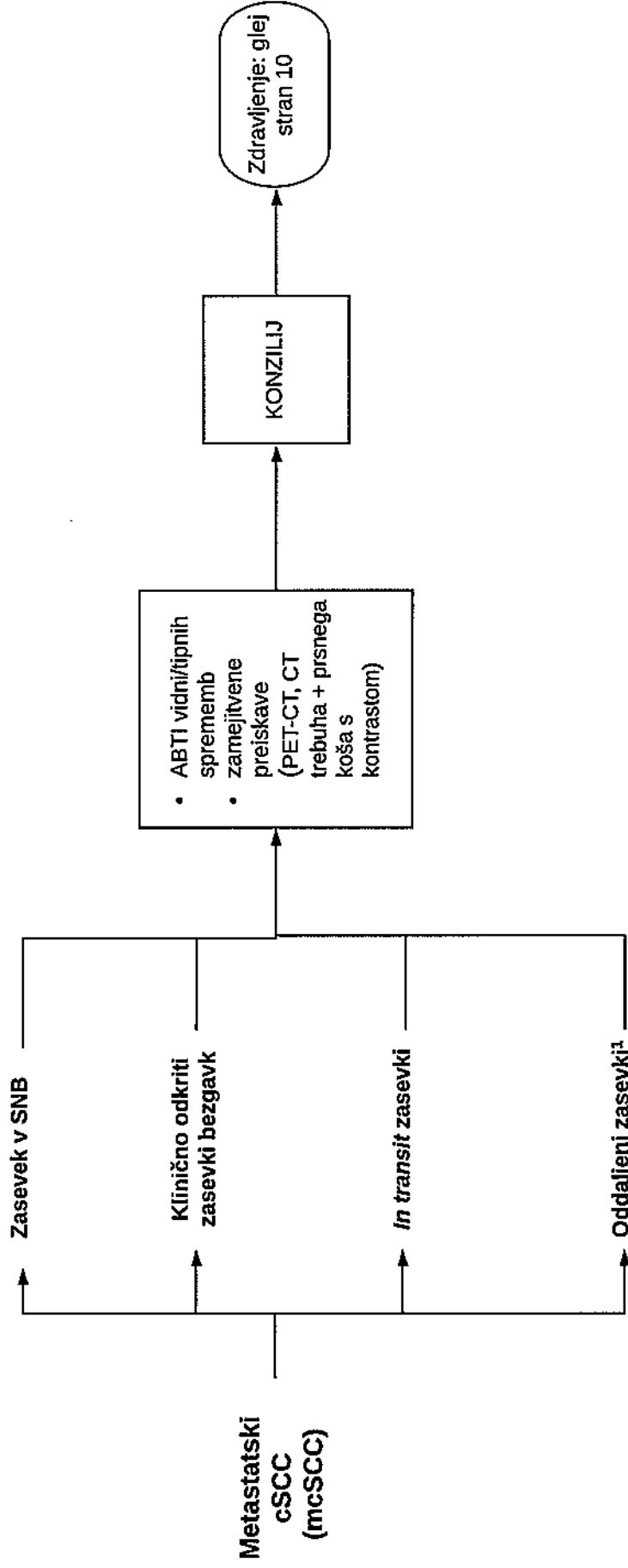
<sup>8</sup> Svetuje se kožni presadek delne debeline. Obsežne rekonstrukcije defekta s kožnim režnjem so smiselne le, če je patohist. potrjena popolna odstranitev cSCC z nizkim tveganjem za ponovitev boleznih ter ustrezen rob

<sup>9</sup> Pred kirurškim posegom v splošni anesteziji bolnika vedno predstavimo anesteziologu

# KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja vedne bolnike. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatocelčnega raka glave in vratu.

Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020

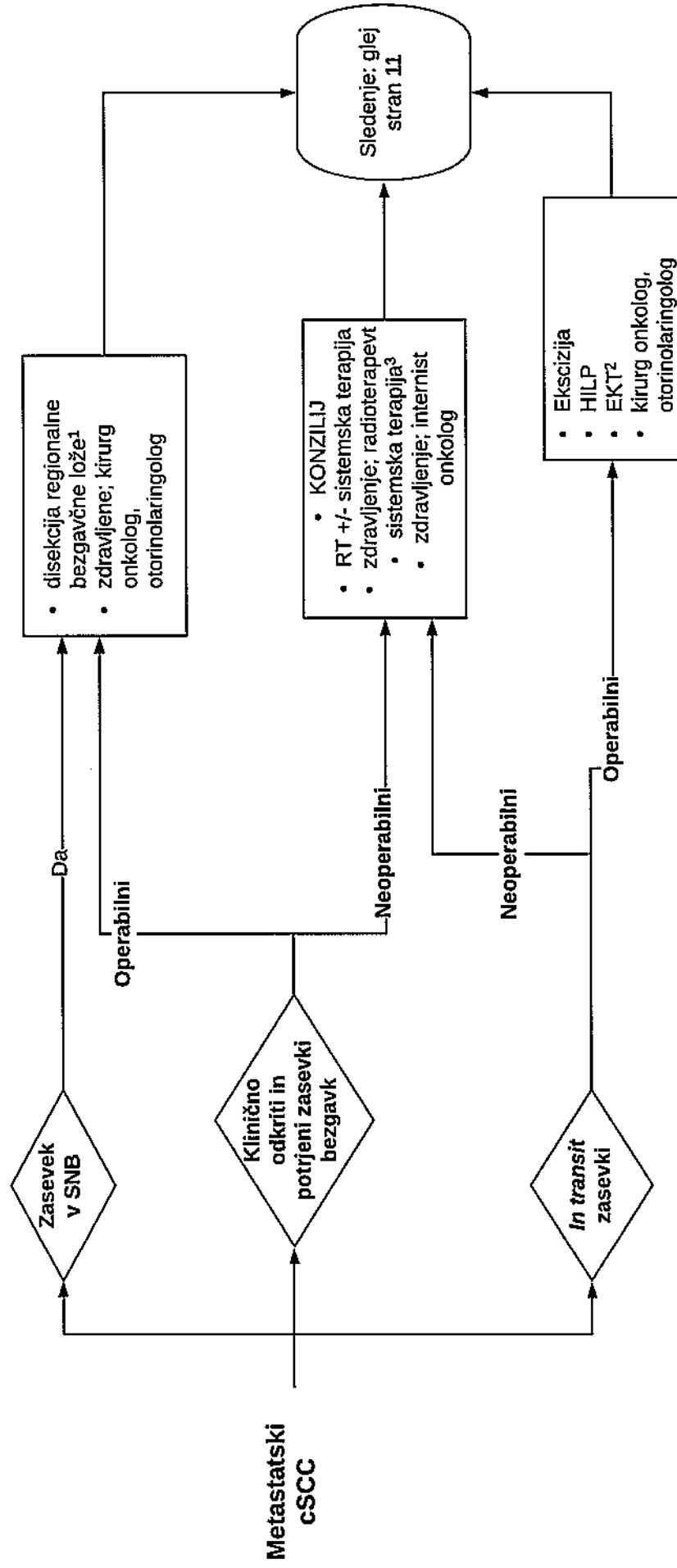


<sup>1</sup> Oddaljeni zasevki cSCC so redki, zdravljenje načrtujemo multidisciplinarno v skladu s priporočili na strani 10

# KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali prasoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu.

Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020



<sup>1</sup>Zasevek v obušesni slinavki; superficialna parotidektomija + nivoji I-V vratnih bezgavk. Solitaren zasevek v bezgavki velikosti ≤ 3 cm; selektivna vratna disekcija. Zasevek v pazduhi; nivoji I-III. Zasevek v predelu dimelj; ingvinalne, ilialne in obturatorne bezgavke.

<sup>2</sup>Elektrokemoterapija (EKT) z bleomicinom/cisplatinom

<sup>3</sup>Cemiplimab (kategorija 2A), pembrolizumab (kategorija 2A), v kolikor so kontraindikacije za zaviralce imunskih nadzornih točk pa cisplatin +/- 5-FU (kategorija 2A), karboplatin (kategorija 2B), cisplatin+5-FU (kategorija 2A), zaviralci EGFR (cetuximab) (kategorija 2A)

## KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja vedno bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu.  
Onkološki inštitut Ljubljana, Julij 2020

**SLEDENJE:** prilagojeno je oceni tveganja na podlagi odstranjenega primarnega cSCC ter morebitnega lokalnega ali metastatskega razvoja primarnega tumorja. Vključuje: pregled celotne kože, pregled in palpacijo brazgotine po odstranitvi tumorja, palpacijo pripadajoče bezgavčne lože. Pri visokem tveganju kliničnemu pregledu dodamo še UZ pregled bezgavčnih lož, sledenje vodi kirurg in/ali dermatolog. Če začetne diagnostike in/ali zdravljenja ni opravil dermatolog, pregled pri dermatologu v 6–12 mesecih po zaključku zdravljenja. Bolnike po kirurški odstranitvi regionalnih zasevkov sledi operater. Bolnike z metastatsko, neoperabilno boleznijo v času zdravljenja s sistemsko terapijo spremlja internist onkolog, v času obsevanja pa radioterapevt. Pri starejših in oslabilih bolnikih po zdravljenju tumorjev z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni na soncu izpostavljeni koži prilagodimo pogostost pregledov tveganju in bolnikovim potrebam.

### Priporočilo sledenja bolnikom po zaključku zdravljenja cSCC

cSCC tveganje	Klinični pregled	Slikovna diagnostika	Morebitna mesta ponovitve bolezni
<b>Nizko</b>	6-12 mesecev, 5 let	Ne	Nov primarni kožni tumor
<b>Visoko</b>	3-6 mesecev 2 leti, 6-12 mesecev 3. do 5. leto, letno kasneje	UZ bezgavčne lože 3-6 mesecev 2 leti (glede na tveganje)	Lokalna ponovitev, nov primarni tumor, regionalni zasevki
<b>LacSCC ali mcSCC</b>	Vsake 3 mesece 5 let	UZ bezgavčne lože 3-6 mesecev 5 let nato vsakih 6-12 mesecev. CT/MRI/ PET-CT glede na klinično sliko ali vsakih 6 - 12 mesecev	Regionalni zasevki in oddaljeni zasevki
<b>Imunosupresija<sup>1</sup></b>	6 - 12 mesecev doživetjsko glede na karakteristike primarnega tumorja	Glede na lastnosti primarnega tumorja	Nov primarni tumor, regionalni zasevki, oddaljeni zasevki

<sup>1</sup> Pri bolnikih z imunosupresijo, hematološkimi obolenji, genetsko predispozicijo in predhodnimi multiplimi cSCC razmislimo o pregledih, ki si sledijo vsakih 3-6 mesecev doživetjsko.

## KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA PLOŠČATOCELIČNEGA RAKA KOŽE (cSCC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z cSCC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah. Inštitut presoje multidisciplinarnega konzilija. Diagram ni namenjen zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu.

Onkološki inštitut Ljubljana, julij 2020

### Literatura:

Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 26].*Eur J Cancer*.

Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment [published online ahead of print, 2020 Feb 26].*Eur J Cancer*.

Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno s spletne strani: [www.slora.si](http://www.slora.si) (24. 6. 2020).

National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): Squamous Cell Carcinoma Skin Cancer. Version 2.2020. [cited 2020 July 14]. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/Squamous Cell Carcinoma Skin Cancer.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/Squamous_Cell_Carcinoma_Skin_Cancer.pdf)

Cancer Council Australia. Clinical Guidelines Network. Version 2019. Pridobljeno 24. 6. 2020 s spletne strani: [https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines/Keratocystic\\_carcinoma/Epidemiology\\_CSCC](https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines/Keratocystic_carcinoma/Epidemiology_CSCC)





ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

# KARCINOM MERKLOVIH CELIC KLINIČNA POT

**Avtorji: Barbara Perić, Primož Strojjan, Janja Ocvirk, Marko Hočevar,  
Marko Boc, Katarina Karner, Martina Reberšek**

**August 2020**



# KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA KARCINOMA MERKLOVIH CELIC (MC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z MC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Onkološki inštitut Ljubljana, avgust 2020.

Klinična slika

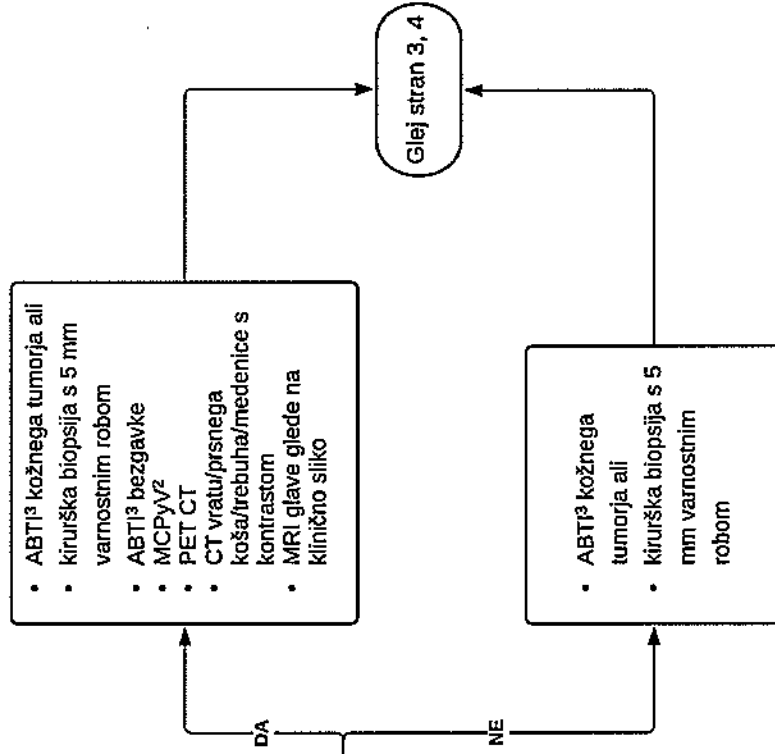
Neboleč, čvrst, sijoč, rdečkast ali modrikast nodus<sup>1</sup>

Diagnoza

Anamneza, kliničen pregled celotne kože, kliničen pregled bezgavčnih tož

Tipne bezgavke

Zdravljenje



<sup>1</sup> Akronim v pomoč pri klinični sliki; AEIOU – asimptomatski (angl. *Asymptomatic*), hitro rastoč (angl. *Expanding rapidly*), pri imunosuprimiranih bolnikih (angl. *Immune suppression*), starejših od 50 let (angl. *Older than 50 years age*), na UV sevanju izpostavljenih predelih kože (angl. *Ultraviolet-exposed area/fair skin*)

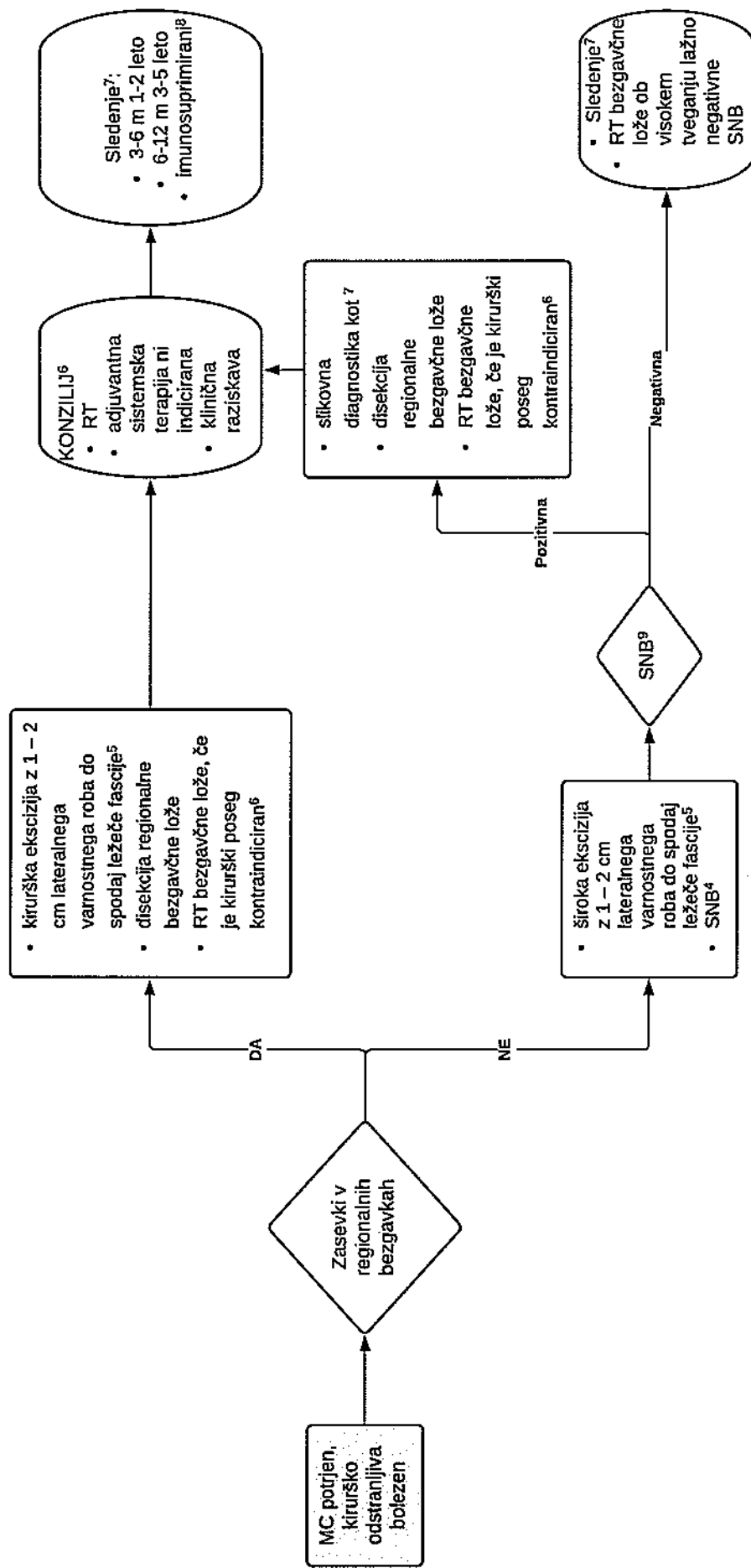
<sup>2</sup> Bolnikom je mogoče določiti prisotnost MCPyV onkoprotein protiteles v serumu

<sup>3</sup> Aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI)



# KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA KARCINOMA MERKLOVIH CELIC (MC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z MC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Onkološki inštitut Ljubljana, avgust 2020



<sup>4</sup> Biopsija varovalne bezgavke (angl. sentinel node biopsy, SNB)

<sup>5</sup> Obsežno podmiriranje tkiva ali rekonstrukcija defekta naj bodo odloženi do potrditve negativnih kirurških robov. V primeru, da rane (defekta) ni možno primarno zašiti, je indicirano kritje s kožnimi presadki in ne lokalnimi rezhji.

<sup>6</sup> Multidisciplinarni konzilij za melanom in kožne rane = KONZILIJ

<sup>7</sup> Klinični pregled kože, bezgavčne lože, MCPyV, PET CT ali CT vratu/prsnega koša/rebuha/medenice s kontrastom in MRI glave glede na klinično sliko

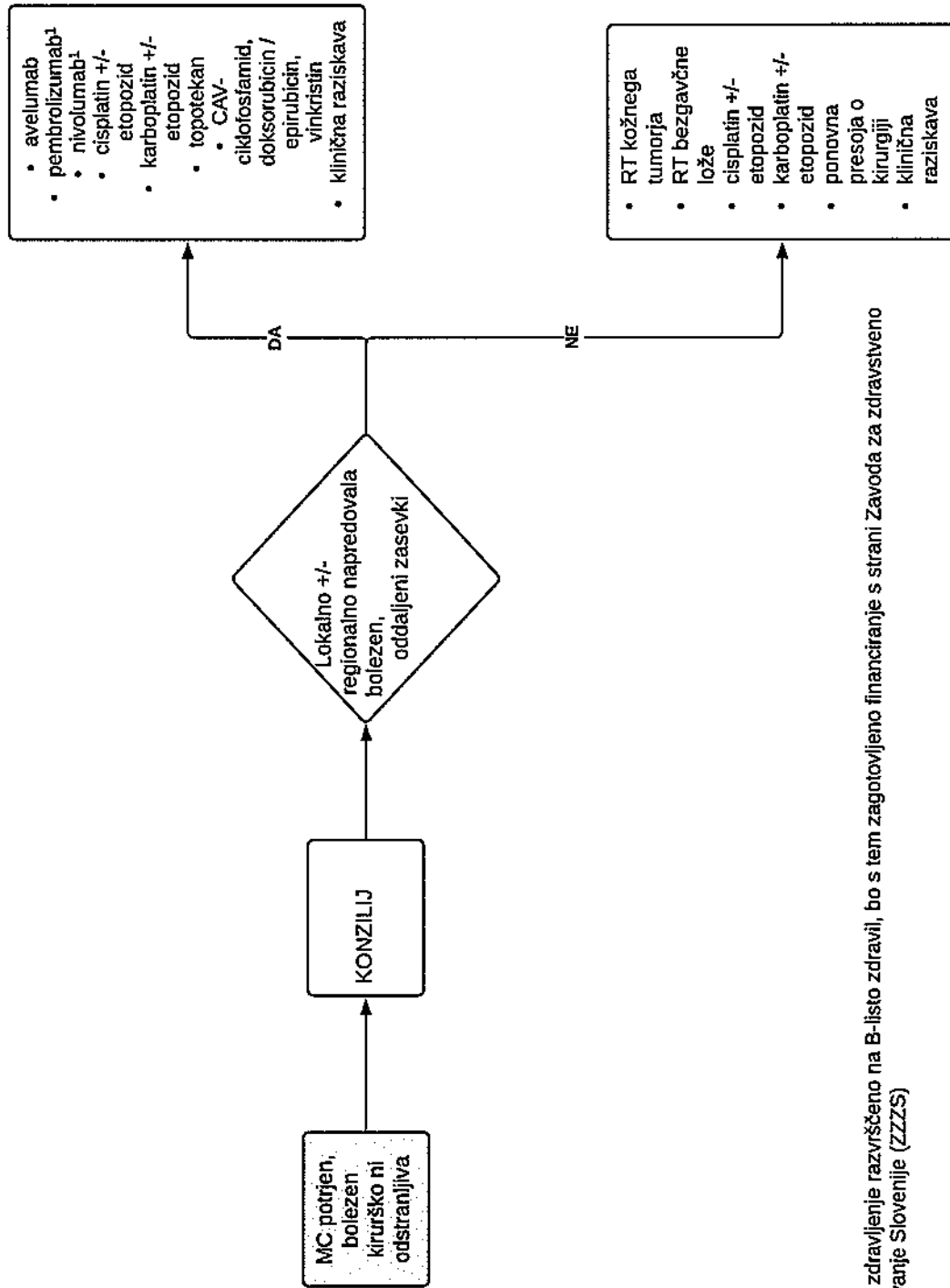
<sup>8</sup> Imunosuprimiranim bolnikom slikovno diagnostiko priporočimo letno

<sup>9</sup> SNB ni narejena, tehnično ni izvedljiva; sledi obsevanje regionalne bezgavčne lože



# KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA KARCINOMA MERKLOVIH CELIC (MC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z MC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Onkološki inštitut Ljubljana, avgust 2020



<sup>1</sup>Ko bo zdravljenje razvrščeno na B-listo zdravil, bo s tem zagotovljeno financiranje s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZSZ)





## KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA KARCINOMA MERKLOVIH CELIC (MC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z MC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o tiskrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Onkološki inštitut Ljubljana, avgust 2020

TNM opredelitev

Kategorija	Lastnosti
TX	Primarnega tumorja ni mogoče oceniti
T0	Primarnega tumorja ni
Tis	<i>in situ</i> primarni tumor
T1	Klinično največji premer tumorja ≤ 2 cm
T2	Klinično največji premer tumorja > 2 cm a ≤ 5 cm
T3	Klinično največji premer tumorja > 5 cm
T4	Primarni tumor sega v fascijo, mišico, hrustanec ali kost

Klinična Kategorija N	Lastnosti	Patološka	
		Kategorija pN	Lastnosti
NX	Regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti	pNX	Regionalnih bezgavk ni mogoče oceniti
N0	Klinični pregled in/ali slikovna diagnostika ne odkrijeta	pN0	Reg.zasevkov patohistološka analiza ne potrdi
N1	Zasevki v reg. bezgavkah	pN1	Zasevki v reg. bezgavkah
		pN1a(sn)	Klinično okultni zasevki v reg.bezgavkah odkriti z SNB
		pN1a	Klinično okultni zasevki v reg.bezgavkah odkriti po disekciji lože
		pN1b	Klinično in/ali s slikovno diagnostiko odkriti zasevki v reg.bezgavkah potrjeni mikroskopsko
N2	In transit zasevki v odsotnosti reg. zasevkov	pN2	In transit zasevki* v odsotnosti reg. zasevkov
N3	In transit zasevki skupaj z reg. zasevki	pN3	In transit zasevki* skupaj z reg. zasevki



## KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA KARCINOMA MERKLOVIH CELIC (MC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z MC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Onkološki inštitut Ljubljana, avgust 2020

### STADIJI

Klinična	Patološka	
	Kategorija M	Kategorija pM
<b>M0</b>	Lastnosti Klinični pregled ali slikovna diagnostika ne odkrijeta oddaljenih zasevkov	Lastnosti Klinični pregled ali slikovna diagnostika ne odkrijeta oddaljenih zasevkov
<b>M1</b>	Oddaljeni zasevki odkriti s kliničnim pregledom in/ali slikovno diagnostiko	Oddaljeni zasevki potrjeni mikroskopsko
<b>M1a</b>	Odd. zasevki kože, podkožja ali bezgavk izven reg. lože	Odd. zasevki kože, podkožja ali bezgavk izven reg. lože potrjeni mikroskopsko
<b>M1b</b>	Piljučni zasevki	Piljučni zasevki potrjeni mikroskopsko
<b>M1c</b>	Zasevki drugih visceraihnih organov	Zasevki drugih visceraihnih organov potrjeni mikroskopsko

Klinični stadij			Patološki stadij		
Tis	N0	M0	0	Tis	0
T1	N0	M0	I	T1	I
T2-3	N0	M0	IIA	T2-3	IIA
T4	N0	M0	IIB	T4	IIB
T0-4	N1-3	M0	III	T1-4	IIIa ali IIIa
				T0	IIIa
				T1-4	IIIb
T0-4	Katerikoli N	M1	IV	T0-4	IV



## KLINIČNA POT ZDRAVLJENJA KARCINOMA MERKLOVIH CELIC (MC)

Diagram je namenjen zdravljenju bolnikov z MC na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je orodje, ki služi kot pomoč pri odločanju o ukrepih zdravljenja večine bolnikov. Diagram ne nadomesti klinične presoje zdravnika v posebnih, okoliščinah in/ali presoje multidisciplinarnega konzilija. Onkološki inštitut Ljubljana, avgust 2020

### Literatura:

- National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma. V.1.2020 (on line). Available: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mcc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf). Accessed September 9th, 2020.
- Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2018.
- Slater D, Walsh M. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for the histological reporting of primary cutaneous Merkel cell carcinoma and regional lymph nodes. The royal college of Pathologists. May 2014. <https://cap.objects.frb.io/protocols/cp-skin-merkelcell-17protocol-4001.pdf>
- Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*;17 (10):1374-1385, 2016.
- Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*;6(1):7, 2018.
- D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol*.2018 Mar 22. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0077. [Epub ahead of print]
- Nghiem PT, Bhatta S, Lipsos EJ, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*.2016 Jun 30; 374(26):2542-52. doi: 10.1056/NEJMoa1603702. Epub 2016 Apr 19.
- Walocko FM, Scheier BY, Harms PW, et al. Metastatic Merkel cell carcinoma response to nivolumab. *J Immunother Cancer*.2016 Nov 15;4:79. eCollection 2016.
- Satpute SR, Ammakkanavar NR, Einhorn LH. Role of platinum-based chemotherapy for Merkel cell tumor in adjuvant and metastatic settings. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:9049-9049.
- Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med*.2016 Sep;5(9):2294-301. doi: 10.1002/cam4.815. Epub 2016 Jul 19.
- Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, et al. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol*.2017 Aug;13(19):1699-1710. doi: 10.2217/fon-2017-0187. Epub 2017 Jun 13.
- Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget*.2017;8(45):79731-79741.
- Tai P, Park YS, Nghiem PT. Staging and treatment of Merkel cell carcinoma. <http://www.uptodate.com>. Accessed November 13, 2018.

