



Νεότερα δεδομένα για το διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος

Κλειώ Δεσινιώτη, Αλέξανδρος Στρατηγός

1η Δερματολογική Πανεπιστημιακή Κλινική, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

Update on invasive cutaneous squamous cell carcinoma

Clio Dessinioti, Alexandros Stratigos

1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian University of Athens, Andreas Sygros Hospital, Athens, Greece.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος (ΑΚΚ) ταξινομείται σε κοινό ΑΚΚ (χαμηλού ή υψηλού κινδύνου), σε τοπικά προχωρημένο ΑΚΚ και σε μεταστατικό ΑΚΚ (με in-transit, περιοχικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις). Η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία (ηλιακή ή solarium) αποτελεί σημαντικό και τροποποιήσιμο αιτιολογικό παράγοντα εμφάνισης ΑΚΚ. Η αναγνώριση παραγόντων υψηλού κινδύνου τοπικής υποτροπής και μετάστασης είναι σημαντική γιατί ορίζει το ΑΚΚ υψηλού κινδύνου και έχει προεκτάσεις στην θεραπευτική προσέγγιση. Η χειρουργική αφαίρεση με καθαρά ιστολογικά όρια (R0) είναι το gold standard θεραπείας για τα εξαιρέσιμα ΑΚΚ. Ο anti-PD-1 παράγοντας cemiplimab έχει εγκριθεί στην Ευρώπη και στην Ελλάδα για την θεραπεία ενήλικων ασθενών με μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο ΑΚΚ που δεν επιδέχεται χειρουργική αφαίρεση ή ακτινοθεραπεία με σκοπό την ίαση. Πρόσφατες μελέτες φάσης II δημοσίευσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα με τη νεοεπιχειρουργική θεραπεία με cemiplimab για τους ασθενείς με εξαιρέσιμο ΑΚΚ σταδίου II-IV (M0). Επίσης, το νικοτιναμίδιο σε δόση 500 mg δυο φορές ημερησίως συστήνεται ως χημειοπροφύλαξη σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς με ιστορικό πολλαπλών κερατινοκυτταρικών καρκινωμάτων.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος, προχωρημένο, σταδιοποίηση, θεραπεία, νεότερα δεδομένα

ABSTRACT

Invasive cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is classified as common cSCC (of low-risk or high-risk), as locally advanced cSCC or as metastatic cSCC (with in-transit, regional nodal or distant metastasis). The exposure to ultraviolet radiation (solar or artificial/solarium) is an important and modifiable etiologic factor of cSCC development. The identification of high-risk features for local recurrence and metastasis is key, as it defines high-risk cSCC with implications in the therapeutic approach. The surgical excision with clear histological margins (R0) is the gold standard treatment for resectable cSCCs. The anti-PD-1 agent cemiplimab has been approved in Europe and in Greece for adult patients with metastatic or locally advanced cSCC who are not candidates for curative surgery or curative radiation. Recent phase II trials have shown encouraging results on the neoadjuvant treatment with cemiplimab for patients with resectable cSCC stage II-IV (M0). In addition, nicotinamide 500 mg twice daily is recommended for the chemoprevention of cSCC in immunocompetent patients with a history of multiple keratinocyte cancers.

KEYWORDS: Cutaneous squamous cell carcinoma, advanced, staging, treatment, update

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος είναι ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος στους πληθυσμούς με ανοιχτό χρώμα δέρματος, και αφορά στο 20% των καρκίνων εκ κερατινοκυττάρων.^{1,2} Σε μια πληθυσμιακή μελέτη στην Αγγλία για την χρονική περίοδο 2013-2019, το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα είχε επίπτωση 85.2 ανά 100.000 ανθρωποέτη και αποτελούσε, μετά το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, τον δεύτερο συχνότερα καταγεγραμμένο καρκίνο δέρματος.³

Σε αυτή την ανασκόπηση, θα αναφερθούμε μόνο στο διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος (AKK) και όχι στο *in situ*. Γενικά, το κοινό AKK έχει πολύ καλή πρόγνωση μετά από την πλήρη χειρουργική του αφαίρεση. Για το κοινό AKK που αφαιρείται με ελεύθερα ιστολογικά όρια, περιγράφεται συχνότητα περίπου 3%-5% για τοπική υποτροπή και 3%-5% για μετάσταση.^{4,5} Από την άλλη μεριά, το AKK υψηλού κινδύνου έχει σημαντικά υψηλότερη συχνότητα τοπικής υποτροπής έως 30%, και συχνότητα μετάστασης έως 35%.⁵ Σε περίπτωση μετάστασης, οι περιοχικοί λεμφαδένες αποτελούν τη θέση μετάστασης στο 85% των περιπτώσεων, ενώ μακρινές μεταστάσεις αποτελούν τη μειοψηφία των μεταστάσεων.⁶ Η ταξινόμηση του AKK ως υψηλού κινδύνου περιγράφεται αναλυτικά παρακάτω.

Οι πρόσφατες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες 2023 διακρίνουν το διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος (AKK) σε: κοινό AKK, το οποίο είναι ο συχνότερος τύπος, καθώς και σε προχωρημένο AKK.² Το κοινό AKK ορίζεται σε χαμηλού κινδύνου ή υψηλού κινδύνου, με βάση την παρουσία συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου για τοπική υποτροπή και μετάσταση. Το προχωρημένο AKK διακρίνεται είτε ως

τοπικά προχωρημένο AKK ή ως μεταστατικό AKK (*in transit* μεταστάσεις και/ή με μεταστάσεις στους περιοχικούς λεμφαδένες ή με απομακρυσμένες μεταστάσεις). Τοπικά προχωρημένο είναι το AKK που είναι μη-μεταστατικό, και που δεν επιδέχεται χειρουργικής αφαίρεσης ή ακτινοθεραπείας με σκοπό την ίαση, εξ' αιτίας πολλαπλών υποτροπών, σημαντικής έκτασης, διήθησης οστού, ή διήθησης σε υποκείμενους μύες ή κατά μήκος νεύρων, ή εξαιτίας μη αποδεκτών αναμενόμενων επιπλοκών, ή νοσηρότητας ή παραμόρφωσης με την χειρουργική εξαίρεση (Πίνακας 1)²

Το προχωρημένο AKK σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα σε σχέση με το κοινό AKK.⁵ Σε μελέτη αρχείου καταγραφής (registry) στη Νορβηγία, η σχετική 5-ετής επιβίωση ήταν 82% για το εντοπισμένο AKK, ενώ για το προχωρημένο AKK ήταν 64% στις γυναίκες και 51% στους άνδρες.⁷

Σε αυτή την ανασκόπηση, θα γίνει αναφορά στα νεότερα δεδομένα για το AKK, σχετικά με την αιτιοπαθογένεια, την ταξινόμηση και τη συστηνώμενη αντιμετώπιση.

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Πολλαπλοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την αιτιοπαθογένεια του AKK. Η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία (ηλιακή ή τεχνητή/solarium) είναι ο πιο σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας για το AKK. Το International Agency for Research on Cancer (IARC) θεωρεί όλο το φάσμα της υπεριώδους ακτινοβολίας καθώς και τις συσκευές μαυρίσματος που εκπέμπουν υπεριώδη ακτινοβολία ως καρκινογόνα, όπως το κάπνισμα καπνού και τον άσβεστο.⁸ Η χρήση solarium (tanning beds) έχει σαφώς συσχε-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Ορισμοί διηθητικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος δέρματος (AKK) (Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες 2023²)

Κοινό AKK	Διακρίνεται σε χαμηλού ή υψηλού κινδύνου.
Κοινό AKK υψηλού κινδύνου	Ορίζεται ως το κοινό διηθητικό AKK, χωρίς <i>in-transit</i> , περιοχικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις (ταξινόμησης N0, M0), το οποίο έχει χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου για τοπική υποτροπή και μετάσταση.
Προχωρημένο AKK	Διακρίνεται σε: 1) τοπικά προχωρημένο AKK, ή 2) μεταστατικό AKK με <i>in transit</i> ή περιοχικές μεταστάσεις, ή 3) απομακρυσμένα μεταστατικό AKK.
Τοπικά προχωρημένο AKK	Ορίζεται ως το μη-μεταστατικό AKK, το οποίο δεν επιδέχεται χειρουργικής αφαίρεσης ή ακτινοθεραπείας με σκοπό την ίαση, εξαιτίας πολλαπλών υποτροπών, σημαντικής έκτασης, διήθησης οστού, ή διήθησης σε υποκείμενους μύες ή κατά μήκος νεύρων, ή εξαιτίας μη αποδεκτών αναμενόμενων επιπλοκών, ή νοσηρότητας ή παραμόρφωσης με την χειρουργική εξαίρεση.

τιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δερματικού μελανώματος, καθώς και ΑΚΚ.⁹⁻²¹ Οι μετα-αναλύσεις που αναφέρουν τον κίνδυνο ΑΚΚ με το solarium παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Η μετα-ανάλυση των Wehner et al. (2012), συμπεριέλαβε έξι μελέτες με ασθενείς με ΑΚΚ και ανέφερε 67% υψηλότερο κίνδυνο για ΑΚΚ σε εκείνους που είχαν κάνει χρήση solarium σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν ποτέ εκτεθεί σε solarium.¹³ Επίσης, η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση των An et al. (2021), έδειξε σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για ΑΚΚ με τη χρήση solarium. (Πίνακας 2)^{9,21}

Χαρακτηριστικά, στην Αυστραλία, υπάρχει συνολική απαγόρευση χρήσης των solarium. Στη Νέα Ζηλανδία, υπάρχει αυστηρή απαγόρευση χρήσης solarium σε ανηλικούς κάτω των 18 ετών. Στην Ευρώπη, υπάρχουν αυστηροί περιορισμοί πρόσβασης για τους ανήλικους σε 25 από τις 47 χώρες.^{21,22} Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, μέσω της Επιστημονικής Επιτροπής Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER) δήλωσε πως ‘με βάση τα υπάρχοντα αποδεικτικά στοιχεία, η έκθεση στην υπερύωδη ακτινοβολία, περιλαμβανομένης εκείνης που εκπέμπεται από τα solarium, προκαλεί δερματικό μελάνωμα και

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις που αναφέρουν τον κίνδυνο ΑΚΚ με το solarium. (Από: Dessinioti C, Stratigos AJ. An epidemiological update on indoor tanning and the risk of skin cancers. *Current Oncology* 2022;29:8886-890321. Άδεια αναδημοσίευσης CC BY 4.0)

Reference (years of included studies)	n studies	n cases overall	KC studied	Ever indoor tanning (vs never) RR (95% CI)	Annual frequency of indoor tanning (times) ^a RR (95% CI)	Early age at first use of indoor tanning (years) RR (95% CI)
An, 2021 ⁹ (Up to 2021)	18	10406	KC	1.40 (1.18-1.65)	<10: 1.32 (1.14-1.52) ≥10: 1.56 (1.31-1.86)	<20: 2.02 (1.44-2.83) ≥20: 1.48 (1.31-1.68)
	4	1410	KC <50 y	1.81 (1.38-2.37)	-	-
	9	2528	cSCC	1.58 (1.38-1.81)	<10: 1.46 (1.24-1.71) ≥10: 1.65 (1.30-2.10)	<20: 1.89 (0.90-3.98) ≥20: 1.53 (1.26-1.85)
	1	131	cSCC <50 y	1.99 (1.48-2.68)	-	-
	10	7643	BCC	1.24 (1.00-1.55)	<10: 1.29 (1.01-1.65) ≥10: 1.46 (1.28-1.66)	<20: 1.86 (1.44-2.41) ≥20: 1.51 (1.19-1.92)
	3	1049	BCC <50 y	1.79 (1.15-2.77)	-	-
Boniol, 2012 ¹² (1981-2012)	5	1242	cSCC	2.23 (1.39-3.570)	-	-
	6	6995	BCC	1.09 (1.01-1.18)	-	-
Wehner, 2012 ¹³ (1985-2012)	12	9328	KC	-	-	-
	6	-	cSCC	1.67 (1.29-2.17)	-	Young: 2.02 (0.70-5.86)
	8	-	BCC	1.29 (1.08-1.53)	High: 1.50 (0.81-2.77)	Young: 1.40 (1.29-1.52)
IARC, 2007 ¹⁴ (1979-2005)	3	-	cSCC	2.25 (1.08-4.70)	-	-
	4	-	BCC	1.03 (0.56-1.90)	-	-

UVR: ultraviolet radiation, n: number, KC: keratinocyte carcinoma consisting of cSCC and BCC, also termed as nonmelanoma skin cancer), cSCC: cutaneous squamous cell carcinoma, BCC: basal cell carcinoma, y: years old. RR: relative risk, 95% CI: 95% confidence interval. (-): not reported data. Statistically significant results are shown in bold.

ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα σε όλες τις ηλικίες και ο κίνδυνος καρκίνου είναι υψηλότερος όταν η πρώτη έκθεση συμβαίνει σε νεότερες ηλικίες.²³ Επίσης, η Association of European cancer Leagues (ECL) έχει συμπεριλάβει το μήνυμα εναντίον της χρήσης solarium στην Ευρωπαϊκό κώδικα εναντίον του καρκίνου (European Code Against Cancer, www.cancercode.eu).²⁴

Άλλοι παράγοντες περιλαμβάνουν την ανοσοκαταστολή, το κάπνισμα και ορισμένα φωτοευαίσθητοποια φάρμακα.² Στους μεταμοσχευθέντες λήπτες συμπαγούς όργανου, το AKK είναι ο συχνότερος δερματικός καρκίνος, και εμφανίζει 65 έως 100 φορές αύξηση στην επίπτωση σχετικά με τον γενικό πληθυσμό.⁵ Επιπλέον, η ανοσοκαταστολή έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για μετάσταση και θάνατο από AKK.^{25,26} Σε μετα-ανάλυση βρέθηκε πως οι ασθενείς με ανοσοκαταστολή (διαφόρων αιτιολογιών στις διάφορες μελέτες, όπως μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, αιματολογική κακοήθεια, HIV) ήταν 2 φορές πιο πιθανό να πεθάνουν από το AKK το οποίο ήταν εντοπισμένο κατά τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης.²⁶

Από τα θειαζιδικά διουρητικά, η υδροχλωροθειαζιδή (HCTZ) έχει συσχετιστεί με υψηλότερο και δόσο-εξαρτώμενο κίνδυνο AKK.²⁷⁻²⁹ Το φύλλο οδηγιών της HCTZ αναφέρει να ενημερώνονται οι ασθενείς για τον κίνδυνο για κερατινοκυτταρικό καρκίνωμα με την χρήση HCTZ και πως η χρήση της HCTZ θα πρέπει να επανεξετάζεται σε ασθενείς με ιστορικό κερατινοκυτταρικού καρκινώματος.³⁰

Επιπλέον, κληρονομικά σύνδρομα με αυξημένο κίνδυνο AKK περιλαμβάνουν τη μελαγχρωματική ξηροδερμία, την πομφολυγώδη επιδερμόλυση, τη συγγενή μυρμηγκιώδη επιδερμοδυσπλασία, τον αλφισμό, την αναμία Fanconi και το σύνδρομα Lynch και Muir Torre.²

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ AKK

Η ταξινόμηση του AKK γίνεται σε κοινό AKK ή προχωρημένο AKK, σύμφωνα με τον Πίνακα 1. Το κοινό AKK διακρίνεται σε χαμηλού ή υψηλού κινδύνου, ανάλογα με την παρουσία χαρακτηριστικών υψηλού κινδύνου για τοπική υποτροπή ή μετάσταση. Η αναγνώριση των ασθενών με AKK υψηλού κινδύνου είναι σημαντική, καθώς αυτά τα AKK έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για υποτροπή και μετάσταση.³¹ Τα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου αποτελούν συνεχιζόμενο αντικείμενο έρευνας και ορισμένα διαφέρουν ανάμεσα

στις αμερικανικές, τις βρετανικές και τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες.^{2,32,33} Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες προτείνεται μια λίστα 9 παραγόντων υψηλού κινδύνου, οι οποίοι περιλαμβάνουν την κλινική διάμετρο >20 mm, την εντόπιση σε χείλος/αυτί/κρόταφο, το ιστολογικό βάθος διήθησης >6 mm ή διείσδυση πέραν του υποδόριου λίπους, την πτωχή διαφοροποίηση, τη δεσμοπλασία, την περινευριδιακή διήθηση, τη διάβρωση οστού, την ανοσοκαταστολή και την παρουσία θετικών ιστολογικών ορίων του ιστοτεμαχίου της χειρουργικής εξαίρεσης² (Πίνακα 3).

Επιπλέον, ο αριθμός των χαρακτηριστικών υψηλού κινδύνου επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης τοπικής υποτροπής ή μετάστασης. Το σύστημα ταξινόμησης κατά Brigham and Women's Hospital (BWH) περιλαμβάνει τον συνδυασμό των εξής παραγόντων κινδύνου: 1) πτωχή διαφοροποίηση, 2) περινευριδιακή διήθηση ≥ 0.1 mm, 3) διάμετρο ≥ 2 cm, and 4) διήθηση πέραν του υποδόριου ιστού. Τα AKK BWH-T1 δεν έχουν κανέναν από αυτούς τους παράγοντες υψηλού κινδύνου. Τα AKK BWH-T2 ορίζονται ως χαμηλού σταδίου T2a (με 1 παράγοντα κινδύνου) ή υψηλού σταδίου T2b (με 2-3 παράγοντες κινδύνου) or T3 (με 4 παράγοντες κινδύνου, ή διήθηση οστού).³⁴ Για τα BWH χαμηλού-σταδίου T2a AKK, ο κίνδυνος περιοχικής μετάστασης και θανάτου από AKK έχει φανεί να είναι 5.2% και 1.2% αντίστοιχα, ενώ για τα BWH

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 AKK υψηλού κινδύνου. Λίστα 9 παραγόντων υψηλού κινδύνου για τοπική υποτροπή ή μετάσταση (Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες 2023²)

Παράγοντες κινδύνου του όγκου

1. κλινική διάμετρος > 2 εκατοστά
2. εντόπιση σε χείλος/αυτί/κρόταφος
3. Βάθος ιστολογικής διήθησης > 6 χιλιοστά ή διείσδυση πέραν του υποδόριου λίπους
4. ιστολογικά πτωχή διαφοροποίηση
5. δεσμοπλασία
6. περινευριδιακή διήθηση
7. διάβρωση οστού

Παράγοντες κινδύνου ασθενούς

8. Ανοσοκαταστολή

Εξωγενείς παράγοντες κινδύνου

9. Θετικά ιστολογικά όρια

υψηλού-σταδίου T2b/T3 AKK ο κίνδυνος ήταν 25% και 19%, αντίστοιχα.³⁵

Σε πρόσφατη μελέτη αξιολογήθηκε η προγνωστική σημασία των διαφορετικών τρόπων μέτρησης της περινευριδιακής διήθησης (perineural invasion, PNI) σε 140 εντοπισμένα AKK που όλα είχαν PNI.³⁶ Συγκρίθηκαν οι εξής τρόποι: 1) PNI σε μεγάλης διαμέτρου νεύρα ≥ 0.1 mm, 2) εκτεταμένη PNI όταν υπήρχε προσβολή ≥ 5 νεύρα σε μία ιστολογική τομή, 3) το μέγιστο βάθος της PNI (χόριο, λίπος, μύες, περιτονία), 4) η εντόπιση της PNI σε σχέση με τον όγκο (ενδο-ογκικά, στην περιφέρεια του όγκου, ή χωρίς συνέχεια με τον όγκο). Από αυτούς τους τρόπους, μόνο η συμμετοχή πολλαπλών ≥ 5 νεύρων σε μία ιστολογική τομή σχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο κακής πρόγνωσης (μετάσταση ή θάνατος από AKK).³⁶ Έτσι, προτάθηκε πως η PNI σε ≥ 5 νεύρα σε μία ιστολογική τομή μπορεί να διακρίνει τους όγκους με υψηλότερο κίνδυνο κακής πρόγνωσης ανάμεσα στα AKK με PNI. Επίσης, φάνηκε πως το σύστημα ταξινόμησης BWH βελτιώνεται στην ειδικότητα, την θετική και την αρνητική προγνωστική του αξία, όταν αντικατασταθεί ο ισχύον παράγοντας κινδύνου PNI σε μεγάλης διαμέτρου νεύρα ≥ 0.1 mm με τον νέο τρόπο μέτρησης της εκτεταμένης PNI σε ≥ 5 νεύρα σε μία ιστολογική τομή.³⁶

Κατά τη διαγνωστική προσέγγιση μιας δερματικής βλάβης που είναι ύποπτη για AKK, γίνεται δερματοσκόπηση, και ακολουθεί βιοψία ή αφαίρεση. Μετά την ιστολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης του AKK, συστήνεται να γίνεται φυσική εξέταση του ασθενούς, που να περιλαμβάνει επισκόπηση, δερματοσκόπηση βλαβών δέρματος και ψηλάφηση σε δέρμα και λεμφαδένες. Με αυτόν τον τρόπο θα αξιολογηθεί η παρουσία in-transit δερματικών μεταστάσεων, ή ψηλαφητοί λεμφαδένες, ή η παρουσία άλλου δερματικού καρκίνου. Σε περίπτωση ενός AKK υψηλού κινδύνου, χωρίς ψηλαφητούς λεμφαδένες, συστήνεται η διενέργεια απεικόνισης προς αποκλεισμό υποκλινικών λεμφαδενικών μεταστάσεων (με υπέρηχο ή αξονική τομογραφία).^{2,37} Η βιοψία φρουρού λεμφαδένα δεν συστήνεται κατά τη συνήθη κλινική πρακτική.² Ωστόσο, οι κατευθυντήριες οδηγίες του US National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024 προτείνουν να αξιολογηθεί η βιοψία

φρουρού λεμφαδένα για περιπτώσεις AKK υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου που είναι υποτροπιάζοντα ή έχουν πολλαπλά χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου.³²

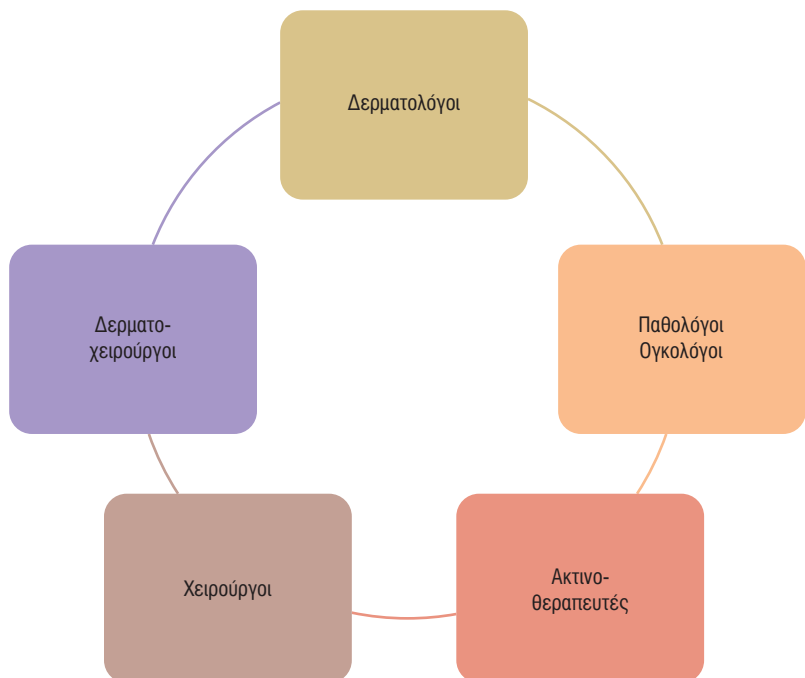
Η τελική σταδιοποίηση μπορεί να γίνει σύμφωνα με το σύστημα AJCC 8th edition (American Joint Committee on Cancer, 2017)³⁸, ή το σύστημα UICC 8th edition (Union for International Cancer Control, 2017)³⁹, τα οποία όμως δεν χρησιμοποιούνται ευρέως κατά την κλινική πρακτική.²

Η διάγνωση ενός AKK ως τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού AKK και οι περαιτέρω θεραπευτικές αποφάσεις είναι απαραίτητο να γίνονται από ένα διεπιστημονικό Ογκολογικό Συμβούλιο. (Εικόνα 1)

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Σε αυτή την ανασκόπηση, δεν γίνεται λεπτομερής αναφορά σε όλες τις θεραπευτικές επιλογές για το AKK, που εφαρμόζονται στην κλινική πρακτική ή βρίσκονται σε φάση κλινικών μελετών (αυτές περιέχονται στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, Stratigos et al., 2023⁴⁰). Σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι να παρουσιάσει ενδιαφέροντα νεότερα στοιχεία για το AKK, τα οποία θα μπορούσαν να έχουν επίδραση στον τρόπο διαχείρισης των ασθενών.

Οι περισσότεροι ασθενείς με AKK παρουσιάζουν νόσο αρχικού σταδίου που μπορεί να θεραπευτεί επι-



ΕΙΚΟΝΑ 1 | Η διάγνωση ενός AKK ως τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού AKK και οι περαιτέρω θεραπευτικές αποφάσεις είναι απαραίτητο να γίνονται από ένα Ογκολογικό Συμβούλιο.

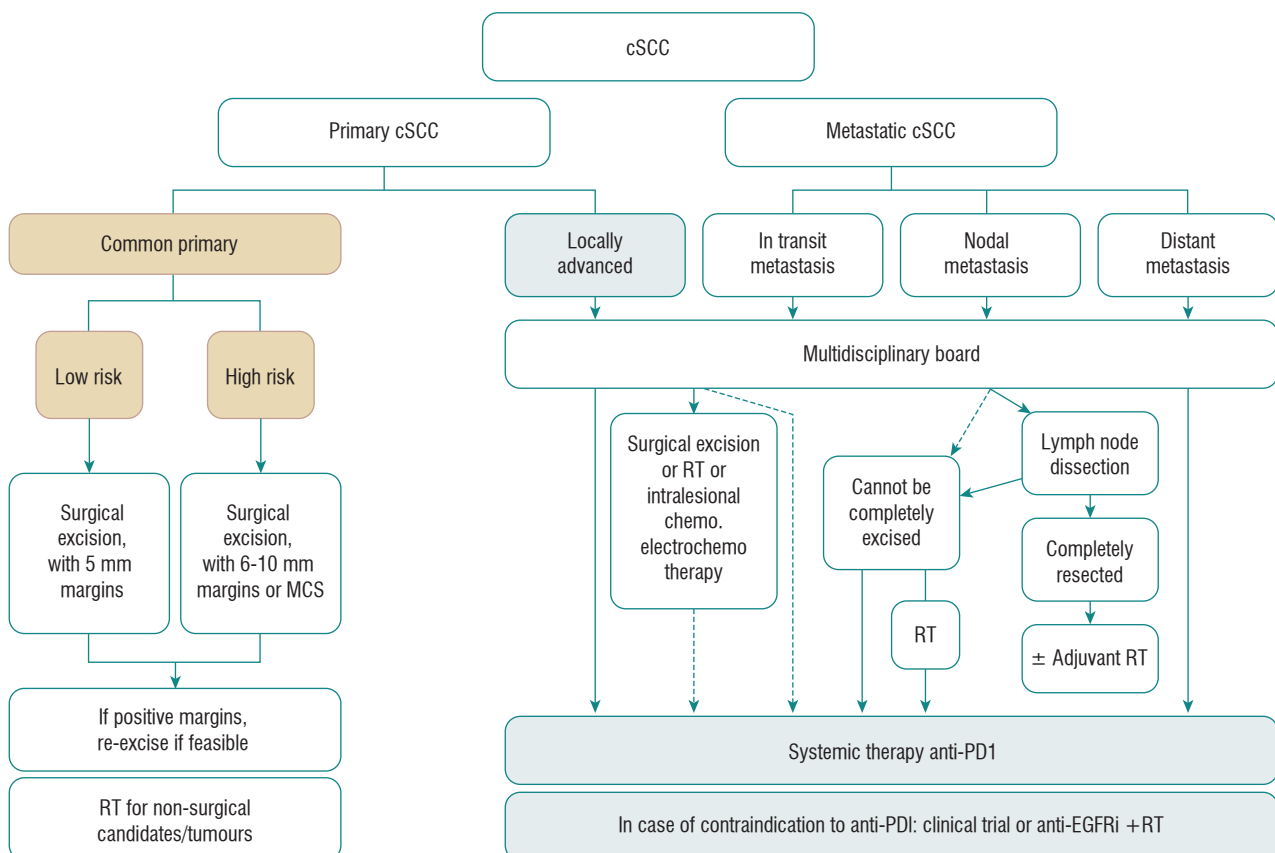
τυχώς με την πλήρη χειρουργική του αφαίρεση. Οι στόχοι της θεραπείας είναι η κάθαρση του όγκου και η διατήρηση της λειτουργικότητας και της αισθητικής εμφάνισης.⁴⁰ Το μέγεθος των κλινικών χειρουργικών ορίων που προτείνεται για το AKK υψηλού κινδύνου διαφέρει στις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, ωστόσο εφαρμόζονται ευρύτερα κλινικά χειρουργικά όρια για το AKK υψηλού κινδύνου σε σχέση με το AKK χαμηλού κινδύνου.⁴¹ Είναι ιδιαίτερης σημασία να εξασφαλίζονται τα αρνητικά (καθαρά) ιστολογικά όρια οποτεδήποτε αυτό είναι δυνατόν. Σε περίπτωση θετικών ιστολογικών ορίων, συστήνεται επανεξάιρεση όταν είναι εφικτό, με στόχο να επιτευχθούν τα αρνητικά ιστολογικά όρια.⁴⁰ Ο θεραπευτικός αλγόριθμος που προτείνεται στις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες 2023 συνοψίζεται στην Εικόνα 2.

Επίσης, οι τεχνικές 3D histology (micrographically controlled surgery) με πλήρη περιμετρικό ιστολογικό έλεγχο των ορίων, όπως η τεχνική muffin (Εικόνα 3), προτείνονται για το AKK υψηλού κινδύνου.^{40,42}

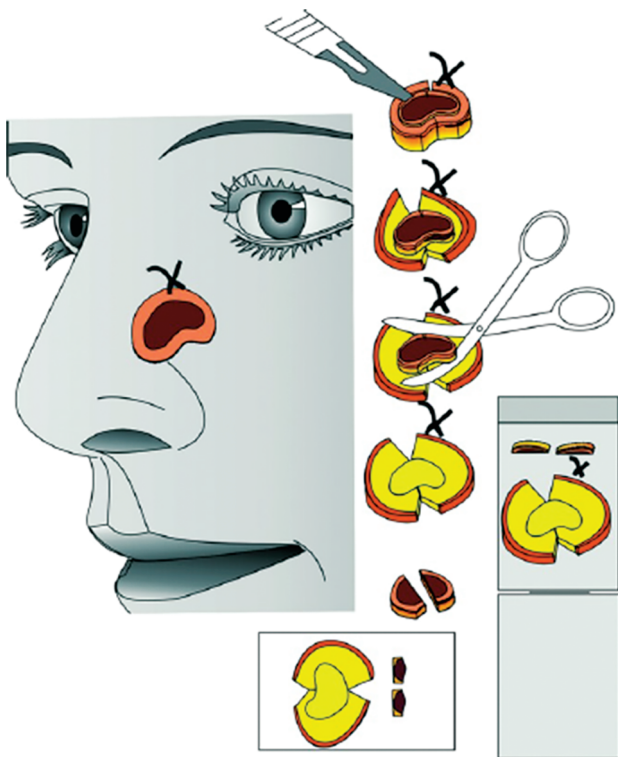
Σε περίπτωση που οι ασθενείς δεν επιδέχονται χειρουργικής αντιμετώπισης, όπως σε τοπικά προχωρη-

μένο AKK, ή οι εύθραστοι ηλικιωμένοι ασθενείς με συννοσηρότητες, τότε η ακτινοθεραπεία μπορεί να προταθεί.⁴³ Επίσης, σε περίπτωση θετικών ιστολογικών ορίων όταν δεν είναι εφικτή η χειρουργική επανεξάιρεση, συστήνεται μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία^{40,43,44} (Εικόνα 4A).

Σχετικά με τον ρόλο της επικουρικής ακτινοθεραπείας μετά από την χειρουργική αφαίρεση AKK υψηλού κινδύνου με αρνητικά (καθαρά) ιστολογικά όρια, τα αποτελέσματα των μελετών δεν δείχνουν γενικά σαφές πλεονέκτημα με την εφαρμογή της.⁴⁴⁻⁴⁸ (Εικόνα 4B). Η μετα-ανάλυση των Kim και συν., σε AKK μη-μεταστατικά, υψηλού κινδύνου (με τουλάχιστον έναν παράγοντα υψηλού κινδύνου) που αφαιρέθηκαν με αρνητικά ιστολογικά όρια, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην πρόγνωση, μεταξύ της χειρουργικής αφαίρεσης και του συνδυασμού της χειρουργικής αφαίρεσης και επικουρικής ακτινοθεραπείας⁴⁵. Από την άλλη μεριά, η μετα-ανάλυση των Zhang και συν., ανέφερε χαμηλότερη υποτροπή, και μακρύτερο διάστημα ελεύθερο νόσου με την επικουρική θεραπεία, αλλά συμπεριέλαβαν πρωτοπαθή και μεταστα-



ΕΙΚΟΝΑ 2 | Θεραπευτικός αλγόριθμος για το δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες 2023. Από: Stratigos et al. European guidelines. Part 2. Eur J Cancer 2023;193:11325240, άδεια αναδημοσίευσης Creative Commons CC-BY-NC-ND.



ΕΙΚΟΝΑ 3 | Η χειρουργική τεχνική Muffin (όρια και βάση σε ένα επίπεδο) (Από: Loser et al. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2015;13:942-5142, με άδεια αναδημοσίευσης)

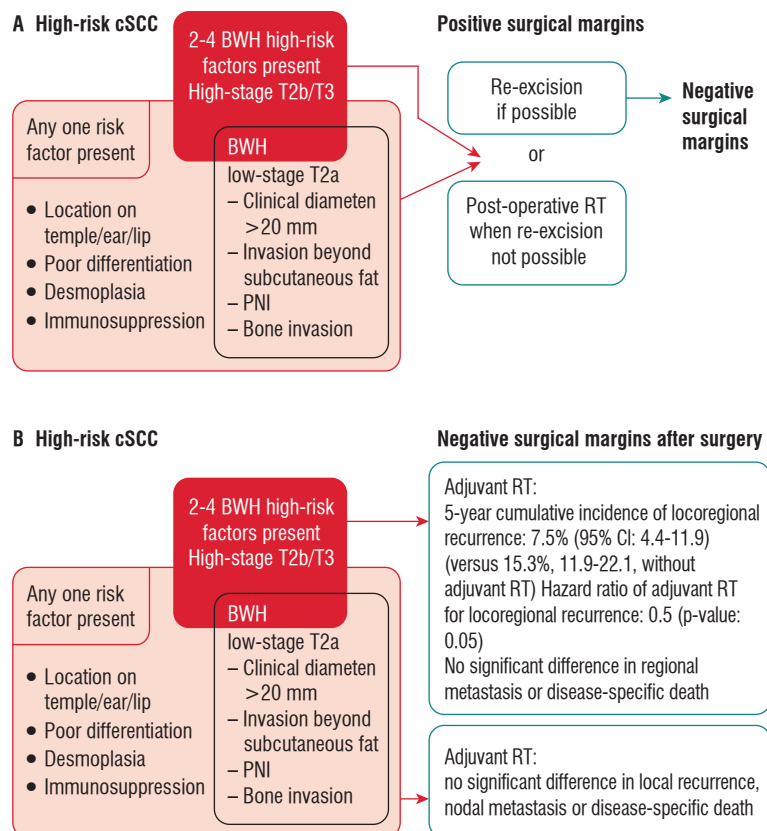
τικά ΑΚΚ, και το όφελος της επικουρικής ακτινοθεραπείας μπορεί να αφορούσε τα μεταστατικά σε λεμφαδένες ΑΚΚ⁴⁹. Σε μια αναδρομική μελέτη 882 ΑΚΚ υψηλού κινδύνου που αντιμετωπίστηκαν με Mohs micrographic surgery, δεν φάνηκε σημαντική διαφορά στην επιβίωση ελεύθερη νόσου στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν μόνο με Mohs σε σχέση με εκείνους που ακολούθησαν επιπλέον επικουρική ακτινοθεραπεία⁴⁶. Αντίστοιχα, η αναδρομή μελέτη των Ruiz και συν. Σχετικά με την επικουρική ακτινοθεραπεία για τα εντοπισμένα ΑΚΚ που αφαι-

ΕΙΚΟΝΑ 4 | **A.** Αντιμετώπιση του ΑΚΚ υψηλού κινδύνου με θετικά ιστολογικά όρια με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. **B.** Αποτελέσματα από δημοσιευμένες μελέτες για την χρήση της επικουρικής ακτινοθεραπείας μετά από χειρουργική αφαίρεση ΑΚΚ υψηλού κινδύνου με αρνητικά (καθαρά) ιστολογικά όρια. 44-48. (Από: Dessinioti C, Stratigos A. Recent advances in the diagnosis and management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. Cancers 2022;14:3556.31 Άδεια αναδημοσίευσης CC BY 4.0)

ρέθηκαν με καθαρά ιστολογικά όρια ανάφερε πως δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην τοπική υποτροπή, την μετάσταση, ή τον θάνατο από ΑΚΚ, με την επικουρική ακτινοθεραπεία σε σχέση με τη χειρουργική αφαίρεση μόνον.⁴⁷

Όφελος με την επικουρική ακτινοθεραπεία σε σχέση με την χειρουργική αφαίρεση μόνον, έχει δείχτει για τα ΑΚΚ με πολλαπλούς παράγοντες υψηλού κινδύνου. Συγκεκριμένα, οι Ruiz και συν., έδειξαν πως η επικουρική ακτινοθεραπεία μετά την χειρουργική αφαίρεση με καθαρά ιστολογικά όρια για τα υψηλού-σταδίου ΒWH-T2b/T3 ΑΚΚ (με 2-4 παράγοντες υψηλού κινδύνου) ελάττωσε στο μισό την 5-ετή επίπτωση της περιοχικής υποτροπής (locoregional recurrence) σε σχέση με τη χειρουργική αφαίρεση μόνη (7.5%, 95% CI: 4.4-11.9, versus 15.3%, 95% CI: 11.9-22.1, αντίστοιχα)⁴⁸ (Εικόνα 4B).

Σχετικά με την επικουρική συστηματική θεραπεία, δεν υπάρχουν προς στιγμή στοιχεία που να υποστηρίζουν την χρήση της για το ΑΚΚ υψηλού κινδύνου μετά την χειρουργική αφαίρεση με καθαρά ιστολογικά όρια (RO).^{43,50-55} Ωστόσο, αναμένονται τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες που διενεργούνται για την θεραπεία με anti-PD-1 ανοσοθεραπεία για το ΑΚΚ υψηλού κινδύνου μετά τη χειρουργική αφαίρεση και την ακτινοθεραπεία^{56,57}.



ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΑΝΤΙ-PD-1 ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το cemiplimab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον του programmed cell death 1 (PD-1), και έχει εγκριθεί στην Ευρώπη και στην Ελλάδα για την θεραπεία ενήλικων ασθενών με μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο ΑΚΚ που δεν επιδέχεται χειρουργική αφαίρεση ή ακτινοθεραπεία με σκοπό την ίαση, σε δόση 350 mg ανά 3 εβδομάδες.⁵⁸ Στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνεται ως συστηματική θεραπεία 1^{ης} γραμμής για το προχωρημένο ΑΚΚ που δεν επιδέχεται χειρουργική αφαίρεση ή ακτινοθεραπεία με σκοπό την ίαση, μετά από απόφαση από διεπιστημονικό Ογκολογικό Συμβούλιο.⁴⁰ (Εικόνα 2).

Η έγκριση του cemiplimab βασίστηκε στα αποτελέσματα της μελέτης φάσης 2 EMPOWER-cSCC. Σε αυτή την μελέτη συμμετείχαν οι ομάδες ασθενών 1 και 2 με μεταστατικό (n=59) ή τοπικά προχωρημένο ΑΚΚ (n=78) αντίστοιχα, που έλαβαν δοσολογικό σχήμα cemiplimab 3 mg/kg, με βάση το σωματικό βάρος, ανά 2 εβδομάδες.^{59,60} Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν ενεργό ή πρόσφατο (μέσα στα τελευταία 5 χρόνια) αυτοάνοσο νόσημα που να χρειάζεται συστηματική ανοσοκαταστολή, ιστορικό μεταμόσχευσης συμπαγούς οργάνου, αιματολογικές κακοήθειες, ή συνοδές κακοήθειες (εκτός αν ήσαν βραδείας εξέλιξης ή δεν θεωρούντο απειλητικές για τη ζωή, όπως το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα).^{59,60} Ακολούθησε η δημοσίευση αποτελεσμάτων της μελέτης EMPOWER-CSCC για την ομάδα 3 ασθενών με μεταστατικό ΑΚΚ (n=56) που έλαβαν cemiplimab στο εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα 350 mg ανά 3 εβδομάδες.⁶¹ Για τους ασθενείς με μεταστατικό ΑΚΚ, υπήρχε objective response rate στο 43% (πλήρης απάντηση 16%, μερική απάντηση 27%), Για τους ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ΑΚΚ, υπήρχε objective response rate στο 45% των ασθενών (πλήρης απάντηση 13%, μερική απάντηση 32%). Στην μελέτη των Migden και συν, οι συχνότερες περιελάμβαναν διάρροια, κόπωση, ναυτία, και ανεπιθύμητες ενέργειες grade ≥ 3 με το cemiplimab αναφέρθηκαν σε 42% των ασθενών.⁵⁹

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν αποτελέσματα της μελέτης EMPOWER-CSCC για την ομάδα 4 ασθενών με δοσολογικό σχήμα cemiplimab 600 mg κάθε 4 εβδομάδες, που έδειξε παρόμοια αποτελέσματα.⁶²

Στην Αμερική, έχει επίσης εγκριθεί το μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον του programmed cell death 1 (PD-1) pembrolizumab σε δόση 200 mg ανά 3 εβδομάδες ή 400 mg ανά 6 εβδομάδες, για τη θεραπεία ασθενών με υποτροπιάζον ή μεταστατικό ΑΚΚ που δεν είναι ιάσιμο με χειρουργική αφαίρεση ή ακτινοθεραπεία.⁶³

Η έγκριση του pembrolizumab βασίστηκε στην μελέτη φάσης 2 KEYNOTE-629.⁶⁴ Σε αυτήν την μελέτη, σε 105 ασθενείς με υποτροπιάζον ή μεταστατικό ΑΚΚ, υπήρχε συνολική απάντηση (objective response rate) στο 34.3%, και η εκτιμώμενη επιβίωση στο 1 έτος ήταν 60.3%.⁶⁴

ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η πολυκεντρική, μη-τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 2 των Gross και συν. διερεύνησε την χορήγηση έως 4 δόσεων cemiplimab 350 mg ανά 3 εβδομάδες πριν την χειρουργική αφαίρεση σε 79 ασθενείς με εξαιρέσιμο ΑΚΚ σταδίου II έως IV (χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις). Συμπεριελήφθησαν ενήλικες ασθενείς με εξαιρέσιμο ΑΚΚ μέγιστης διαμέτρου τουλάχιστον 3 εκατοστά (εκ των οποίων 61% είχαν περιοχικές λεμφαδενικές μεταστάσεις). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η παθολογική πλήρης απάντηση (pathological complete response) που ορίστηκε ως η απουσία ζώντων κυττάρων όγκου στο χειρουργικό ιστοτεμάχιο του όγκου. Δευτερογενές καταληκτικό σημείο ήταν η παθολογική μέγιστη απάντηση (pathological major response) που ορίστηκε ως η παρουσία ζώντων κυττάρων όγκου σε έως και 10% του χειρουργικού ιστοτεμαχίου. Σε αυτήν την μελέτη, το 51% των ασθενών πέτυχε pathological complete response, και το 13% πέτυχε pathologic major response. Σε δυο ασθενείς επιτεύχθηκε χειρουργείο με διατήρηση της λειτουργικότητας του οργάνου του οφθαλμού.⁶⁵ Σε αυτή την μελέτη παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή παραπάνω σε 18% των ασθενών. Επίσης, 4 ασθενείς απεβίωσαν (5%), εκ των οποίων ο ένας απεβίωσε πριν το χειρουργείο, λόγω επιδείνωσης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και θεωρήθηκε πιθανά σχετιζόμενο με τη θεραπεία. Οι υπόλοιποι τρεις θάνατοι δεν σχετίστηκαν με τη θεραπεία και αποδόθηκαν οι δυο σε έμφραγμα του μυοκαρδίου και ένας λόγω πνευμονίας λόγω κορωνοϊού.⁶⁵

Ακολούθησε δεύτερη δημοσίευση αποτελεσμάτων της μελέτης των Gross και συν, μετά από την διάμεση παρακολούθηση των ασθενών για 18.7 μήνες. Μετά τη νεοεπικουρική θεραπεία με cemiplimab και την χειρουργική αφαίρεση, υπήρχε δυνατότητα επιλογής επικουρικής θεραπείας, και το 25% ακολούθησε επικουρική ανοσοθεραπεία με cemiplimab για έως 48 εβδομάδες, το 26% ακολούθησε επικουρική ακτινοθεραπεία, ενώ το 49% τέθηκε σε απλή παρακολούθηση. Παρατηρήθηκε ενθαρρυντικό εκτιμώμενο 12-μήνο διάστημα ελεύθερο συμβάματος (υποτροπής ή θανάτου) στους ασθενείς με οποιοδήποτε βαθμό παθο-

λογικής απάντησης (95% σε pathological complete response, 89% σε major pathological response, και 72% σε no pathological response). Είναι αξιοσημείωτο πως κανένας ασθενής με pathological complete response δεν είχε υποτροπή. Προτάθηκε πως η pathological complete response θα μπορούσε να αποτελέσει έναν βιοδείκτη για τον έλεγχο της νόσου.⁶⁶

Στο συνέδριο ASCO 2023 παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα από την μελέτη MATISSE, μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 2 για την νεοεπικουρική ανοσοθεραπεία με τον συνδυασμό nivolumab-ipilimumab σε 50 ασθενείς με εξαιρεσιμο AKK (M0).⁶⁷ Οι ασθενείς έλαβαν πρώτα νεοεπικουρική θεραπεία είτε με 2 δόσεις nivolumab 3 mg/kg τις εβδομάδες 0, 2, ή με 2 δόσεις nivolumab 3 mg/kg τις εβδομάδες 0, 2, και ipilimumab 1 mg/kg την εβδομάδα 0 (combo). Ακολούθησε χειρουργική αφαίρεση του AKK (+/- επικουρική ακτινοθεραπεία) και για τις δυο ομάδες ασθενών. Η μέγιστη παθολογική απάντηση (major) παρατηρήθηκε στο 40% και στο 53% των ασθενών που έλαβαν nivolumab ή combo αντίστοιχα. Επίσης, πλήρη κλινική απάντηση + μέγιστη παθολογική απάντηση παρατηρήθηκε στο 54% και στο 58% των ασθενών που έλαβαν nivolumab ή combo αντίστοιχα. Είναι αξιοσημείωτο πως συνολικά 9 ασθενείς αρνήθηκαν να υποβληθούν σε χειρουργείο (οπότε δεν συμπεριελήφθησαν στο ποσοστό της major pathological response), καθώς θεώρησαν πως είχαν πλήρη κλινική απάντηση, η οποία επιβεβαιώθηκε με PET και παρέμειναν ελεύθεροι νόσου για ένα μέσο follow-up 12 μηνών, με ουσιαστικά μόνο 2 δόσεις νεοεπικουρικής ανοσοθεραπείας.⁶⁷ Υπάρχει ανάγκη προοπτικών μελετών σε μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών σχετικά με το όφελος και την ασφάλεια της νεοεπικουρικής θεραπείας για το εξαιρεσιμο AKK.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ (FOLLOW-UP) ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ: ΝΙΚΟΤΙΝΑΜΙΔΙΟ

Μετά τη διάγνωση και αντιμετώπιση ενός ασθενούς με AKK, προτείνεται παρακολούθηση (follow-up), σε συχνότητα ανάλογη με τον τύπο του AKK (κοινό χαμηλού ή υψηλού κινδύνου, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό). Έτσι, κατά τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, για το κοινό AKK χαμηλού κινδύνου, προτείνεται ετήσιος έλεγχος με κλινική/δερματοσκοπική εξέταση δέρματος για δυο χρόνια, ενώ για το AKK υψηλού κινδύνου συστήνεται παρακολούθηση με κλινική/δερματοσκοπική εξέταση δέρματος κάθε 3-6 μήνες για τα πρώτα δυο χρόνια, και στη συνέχεια ανά έτος αναλόγως του προφίλ κινδύνου. Επίσης, συστήνεται υπέρηχος των περιοχικών λεμφαδένων κάθε 3-6 μήνες

για τα δυο πρώτα χρόνια. Για το τοπικά προχωρημένο και μεταστατικό AKK, η παρακολούθηση είναι πιο σύνθετη και περιλαμβάνει απεικόνιση με CR, MRI, PET/CT. Οι ασθενείς με ανοσοκαταστολή αποτελούν μια ομάδα ασθενών όπου ενδείκνυται η συχνότερη και διαβίου δερματολογική παρακολούθηση (follow-up). Οι σκοποί της παρακολούθησης είναι ο έλεγχος για υποτροπή (τοπική ή λεμφαδενική, και σπανιότερα απομακρυσμένη μετάσταση) και για ανάπτυξη πιθανών νέων δερματικών καρκίνων (μη-μελανωματικών δερματικών καρκίνων ή μελανώματος).⁴⁰

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν το νικοτιναμίδιο από του στόματος σε δόση 500 mg δυο φορές ημερησίως για την πρόληψη εμφάνισης νέων AKK σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς με ιστορικό πολλαπλών AKK. Οι θεραπευτικές δράσεις παύουν μετά τη διακοπή του.^{2,32} Οι συστάσεις αυτές βασίστηκαν στην τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κλινική μελέτη φάσης 3 των Chen και συν., σε 386 ανοσοεπαρκείς ασθενείς με ιστορικό πολλαπλών κερατινοκυτταρικών καρκινωμάτων. Η θεραπεία με νικοτιναμίδια 500 mg δυο φορές ημερησίως για 12 μήνες οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερο αριθμό νέων AKK, κατά 30%, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκαν αξιόλογες ανεπιθύμητες ενέργειες, και το όφελος έπαυσε μόλις το νικοτιναμίδιο διεκόπη.⁶⁸ Το νικοτιναμίδιο (βιταμίνη B3) προάγει την επιδιόρθωση DNA μετά την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία και αποτρέπει την φωτο-επαγόμενη ανοσοκαταστολή.

Από την άλλη μεριά, η τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 των Allen και συν σε 158 ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς-μεταμοσχευθέντες λήπτες συμπαγούς οργάνου, δεν έδειξε όφελος με το νικοτιναμίδιο για τη χημειοπροφύλαξη του AKK.⁶⁹ Οι συγγραφείς πιθανολογούν πως αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι η μελέτη δεν κατάφερε να συμπεριλάβει τον απαιτούμενο αριθμό ασθενών ή/και ότι οι δράσεις του νικοτιναμίδιου δεν επαρκούν για να αντιρροπίσουν τις ανοσοκατασταλτικές δράσεις των φαρμάκων που λαμβάνουν οι μεταμοσχευθέντες.⁶⁹

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικά βήματα στην διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με AKK. Νέα στοιχεία έχουν συγκεντρωθεί σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου που χαρακτηρίζουν έναν ασθενή με AKK ως υψηλότερου κινδύνου για τοπική υποτροπή ή μετάσταση. Η εισαγωγή της ανοσοθεραπείας με anti-PD-1 παράγοντες έχει καθι-

ερωθεί ως η πρώτη γραμμή συστηματική θεραπεία για ανοσοεπαρκείς ασθενείς με προχωρημένο ΑΚΚ.

Οι ερευνητικές προσπάθειες επικεντρώνονται στην μελλοντική ανεύρεση βιοδεικτών, τόσο για τον καλύτερο προσδιορισμό του υψηλού προγνωστικού

κινδύνου, όσο και για την πρόβλεψη ανταπόκρισης στις θεραπείες. Επίσης, η θέση της νεοεπικουρικής θεραπείας για το εξαιρετικό ΑΚΚ αποτελεί αντικείμενο ενεργού έρευνας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):373-381.
- Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Part 1: Diagnostics and prevention-Update 2023. *Eur J Cancer*. 2023;193:113251.
- van Bodegraven B, Vernon S, Eversfield C, et al. "Get Data Out" Skin: national cancer registry incidence and survival rates for all registered skin tumour groups for 2013-2019 in England. *Br J Dermatol*. 2023.
- Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008;9(8):713-720.
- Dessinioti C, Pitoulias M, Stratigos AJ. Epidemiology of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(1):39-50.
- Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001;344(13):975-983.
- Robsahm TE, Helsing P, Veierod MB. Cutaneous squamous cell carcinoma in Norway 1963-2011: increasing incidence and stable mortality. *Cancer Med*. 2015;4(3):472-480.
- IARC. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A review of human carcinogens. Part D: radiation. In: *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012:1-341.
- An S, Kim K, Moon S, et al. Indoor Tanning and the Risk of Overall and Early-Onset Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23).
- Burgard B, Schope J, Holzschuh I, et al. Solarium Use and Risk for Malignant Melanoma: Meta-analysis and Evidence-based Medicine Systematic Review. *Anticancer research*. 2018;38(2):1187-1199.
- Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5):847-857 e841-818.
- Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4757.
- Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e5909.
- International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet I, skin c. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*. 2007;120(5):1116-1122.
- Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(3):562-566.
- Christensen GB, Ingvar C, Hartman LW, Olsson H, Nielsen K. Sunbed Use Increases Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Risk in Women: A Large-scale, Prospective Study in Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(10):878-883.
- Lergenmuller S, Ghiasvand R, Robsahm TE, et al. Association of Lifetime Indoor Tanning and Subsequent Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2019;155(12):1350-1357.
- Liu FC, Grimsrud TK, Veierod MB, et al. Ultraviolet radiation and risk of cutaneous melanoma and squamous cell carcinoma in males and females in the Norwegian Offshore Petroleum Workers cohort. *Am J Ind Med*. 2021;64(6):496-510.
- Veierod MB, Couto E, Lund E, Adami HO, Weiderpass E. Host characteristics, sun exposure, indoor tanning and risk of squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer*. 2014;135(2):413-422.
- Tierney P, de Grujil FR, Ibbotson S, Moseley H. Predicted increased risk of squamous cell carcinoma induction associated with sunbed exposure habits. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):201-208.
- Dessinioti C, Stratigos AJ. An Epidemiological Update on Indoor Tanning and the Risk of Skin Cancers. *Curr Oncol*. 2022;29(11):8886-8903.
- Diehl K, Lindwedel KS, Mathes S, Gorig T, Gefeller O. Tanning Bed Legislation for Minors: A Comprehensive International Comparison. *Children (Basel)*. 2022;9(6).
- SCHEER (Scientific Committee on Health EaER). Opinion on biological effects of ultraviolet radiation relevant to health with particular reference to sunbeds for cosmetic purposes. Available at: https://health.ec.europa.eu/other-pages/health-sc-basic-page/opinion-biological-effects-ultraviolet-radiation-relevant-health-particular-reference-sunbeds_en#modal. Access on August 10, 2022.
- Yared W, Boonen B, McElwee G, Ferguson M. Cancer league actions against sunbed use for skin cancer prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33 Suppl 2:97-103.
- Genders RE, Weijns ME, Dekkers OM, Plasmeijer EI. Metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and the immunocompetent population: is there a difference? a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(5):828-841.
- Dessinioti C, Platsidaki E, Stratigos AJ. A Sensitivity Meta-Analysis of Disease-Specific Death in Localized Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Dermatology*. 2022;238(6):1026-1035.
- Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Holmich LR, Friis S, Pottegard A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(4):673-681 e679.

28. Pottgard A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, Holmich LR, Friis S, Gaist D. Association of Hydrochlorothiazide Use and Risk of Malignant Melanoma. *JAMA Intern Med.* 2018;178(8):1120-1122.
29. de Macedo Andrade AC, Felix FA, Franca GM, et al. Hydrochlorothiazide use is associated with the risk of cutaneous and lip squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(6):919-930.
30. European Medicines Agency. PRAC recommendation on signals.. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf. Accessed 12 February, 2022.
31. Dessinioti C, Stratigos AJ. Recent Advances in the Diagnosis and Management of High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2022;14(14).
32. Schmults C, Blitzblau R, Aasi SZ, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous cell skin cancer. 2024; version 1.2024:https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf. Accessed 1 March 2024.
33. Keohane SG, Botting J, Budny PG, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020. *Br J Dermatol.* 2021;184(3):401-414.
34. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, Murphy GF, Qureshi AA, Schmults CD. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(4):327-334.
35. Ruiz ES, Karia PS, Besaw R, Schmults CD. Performance of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th Edition vs the Brigham and Women's Hospital Tumor Classification System for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2019;155(7):819-825.
36. Massey PR, Wang DM, Murad F, et al. Extensive Perineural Invasion vs Nerve Caliber to Assess Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Prognosis. *JAMA Dermatol.* 2023;159(12):1332-1338.
37. Dessinioti C, Liopyris K, Stratigos AJ. Diagnosis of invasive cutaneous squamous cell carcinoma, imaging and staging. *Ital J Dermatol Venerol.* 2024;159(2):118-127.
38. AJCC Cancer Staging Manual. Eighth Edition. In: Amin MB, Edge, S., Greene, F., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera, M., Gress, D.M., Meyer, L.R., ed. Chicago, USA: Springer Nature, Springer International Publishing AG; 2017.
39. *Union for International Cancer Control. TNM Classification of malignant tumours, Eighth edition.* Oxford, UK: John Wiley and Sons; 2017.
40. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment-Update 2023. *Eur J Cancer.* 2023;193:113252.
41. Dessinioti C, Stratigos AJ. Overview of guideline recommendations for the management of high-risk and advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36 Suppl 1:11-18.
42. Loser CR, Rompel R, Mohrle M, et al. S1 guideline: microscopically controlled surgery (MCS). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG.* 2015;13(9):942-951.
43. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer.* 2020;128:83-102.
44. Canueto J, Jaka A, Corchete LA, et al. Postoperative radiotherapy provides better local control and long-term outcome in selective cases of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):1080-1091.
45. Kim Y, Lehrer EJ, Wirth PJ, et al. Adjuvant radiotherapy may not significantly change outcomes in high-risk cutaneous squamous cell carcinomas with clear surgical margins: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(6):1246-1257.
46. Matsumoto A, Li JN, Matsumoto M, Pineider J, Nijhawan RI, Srivastava D. Factors predicting outcomes of patients with high-risk squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(3):588-595.
47. Ruiz ES, Koyfman SA, Que SKT, Kass J, Schmults CD. Evaluation of the utility of localized adjuvant radiation for node-negative primary cutaneous squamous cell carcinoma with clear histologic margins. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):420-429.
48. Ruiz ES, Kus KJB, Smile TD, et al. Adjuvant radiation following clear margin resection of high T-stage cutaneous squamous cell carcinoma halves the risk of local and locoregional recurrence: A dual-center retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(1):87-94.
49. Zhang J, Wang Y, Wijaya WA, Liang Z, Chen J. Efficacy and prognostic factors of adjuvant radiotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(9):1777-1787.
50. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354(6):567-578.
51. Heath CH, Deep NL, Nabell L, et al. Phase 1 study of erlotinib plus radiation therapy in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2013;85(5):1275-1281.
52. Brewster AM, Lee JJ, Clayman GL, et al. Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon alfa for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1974-1978.
53. Goyal U, Prabhakar NK, Davuluri R, Morrison CM, Yi SK. Role of Concurrent Systemic Therapy with Adjuvant Radiation Therapy for Locally Advanced Cutaneous Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cureus.* 2017;9(10):e1784.
54. Palmer JD, Schneider CJ, Hockstein N, et al. Combination of post-operative radiotherapy and cetuximab for high-risk cutaneous squamous cell cancer of the head and neck: A propensity score analysis. *Oral oncology.* 2018;78:102-107.



55. Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG, et al. Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Versus Postoperative Radiotherapy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Randomized Phase III TROG 05.01 Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(13):1275-1283.
56. Study of Adjuvant Cemiplimab Versus Placebo After Surgery and Radiation Therapy in Patients With High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03969004. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03969004?cond=high-risk+cutaneous+squamous+cell+carcinoma&draw=2&rank=2>. Accessed June 2, 2022.
57. The Addition of Pembrolizumab to Postoperative Radiotherapy in Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03057613. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057613?cond=high-risk+cutaneous+squamous+cell+carcinoma&draw=2&rank=6>. Accessed June 2, 2022.
58. European Medicines Agency. Libtayo. Summary of product characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_en.pdf Access date: July 3, 2023.
59. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(4):341-351.
60. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):294-305.
61. Rischin D, Migden MR, Lim AM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2020;8(1).
62. Rischin D, Hughes BGM, Basset-Seguín N, et al. High response rate with extended dosing of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2024;12(3).
63. KEYTRUDA (pembrolizumab). Full prescribing information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf. Accessed on 17 June 2024.
64. Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguín N, et al. Pembrolizumab Monotherapy for Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase II Trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2916-2925.
65. Gross ND, Miller DM, Khushalani NI, et al. Neoadjuvant Cemiplimab for Stage II to IV Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022;387(17):1557-1568.
66. Gross ND, Miller DM, Khushalani NI, et al. Neoadjuvant cemiplimab and surgery for stage II-IV cutaneous squamous-cell carcinoma: follow-up and survival outcomes of a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023;24(11):1196-1205.
67. Zuur CL, Breukers S, Machuca-Ostos M, et al. Towards organ preservation and cure via 2 infusions of immunotherapy only, in patients normally undergoing extensive and mutilating curative surgery for cutaneous squamous cell carcinoma: An investigator-initiated randomized phase II trial—The MATISSE trial. Abstract 9507. Presented at ASCO 2023. *J Clin Oncol*. 2023;41(Suppl 16).
68. Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1618-1626.
69. Allen NC, Martin AJ, Snaird VA, et al. Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention in Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2023;388(9):804-812.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Κλειώ Δεσινιώτη

Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος, Επιστημονικός συνεργάτης
1η Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική

Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός

Ι. Δραγούμη 5, 16 121, Καισαριανή, Αθήνα, Ελλάδα

cliodes@hotmail.com