

Squamous cell carcinoma and Merkel-cell carcinoma. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society

Rak kolczystokomórkowy skóry i rak z komórek Merkla. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Aleksandra Lesiak¹, Joanna Czuwara², Grażyna Kamińska-Winciorek³, Dorota Kiprian⁴, Joanna Maj⁵, Witold Owczarek⁶, Waldemar Placek⁷, Lidia Rudnicka², Piotr Rutkowski⁸, Michał Sobjanek⁹, Małgorzata Sokołowska-Wojdyło⁹, Jacek Szepietowski⁵, Barbara Zegarska¹⁰, Wojciech Zegarski¹⁰

¹Department of Dermatology, Paediatric Dermatology and Oncology Clinic, Medical University of Lodz, Poland

²Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Poland

³Department of Bone Marrow Transplantation and Haematology-Oncology, the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology, Branch in Gliwice, Poland

⁴Head and Neck Cancer Clinic, the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology in Warsaw, Poland

⁵Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Wrocław, Poland

⁶Dermatology Clinic, Military Institute of Medicine in Warsaw, Poland

⁷Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology, University of Warmia and Mazury in Olsztyn, Poland

⁸Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma, the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology in Warsaw, Poland

⁹Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Gdansk, Poland

¹⁰Department of Cosmetology and Aesthetic Dermatology, Medical College in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

²Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

³Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, Polska

⁴Klinika Nowotworów Głowy i Szyi Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Polska

⁵Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Polska

⁶Klinika Dermatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, Polska

⁷Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Mazursko-Warmińskiego w Olsztynie, Polska

⁸Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Polska

⁹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

¹⁰Katedra Kosmetologii i Dermatologii Estetycznej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2019, 106, 127–149

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.85573>

ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
prof. dr hab. n. med.
Aleksandra Lesiak
Katedra i Klinika Dermatologii,
Dermatologii Dziecięcej
i Onkologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Kniaziewiczza 1/5
91-437 Łódź
tel.: +48 42 251 61 92
e-mail: lesiak_ola@interia.pl

The clinical, pathological and dermoscopic features, including recommended diagnostic procedures for cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) and Merkel cell carcinoma (MCC) are presented. The therapeutic standard for both cancers is surgical removal. In the case of SCC Mohs micro-surgery may be performed, with the intraoperative analysis of the completeness of excision. The recommendations also include non-surgical methods of treatment, including systemic therapies used in advanced forms of the disease. The aim of the recommendations is to provide help in choosing the optimal diagnostic and therapeutic options for individual patients with SCC or MCC. These recommendations take into consideration similar documents published by other scientific organizations and expert opinions of the authors.

STRESZCZENIE

W przedstawionych rekomendacjach omówiono obraz kliniczny, patomorfologiczny i dermoskopowy zmian, postępowanie diagnostyczne oraz lecznicze w przypadku raka kolczystokomórkowego skóry (*squamous cell carcinoma* – SCC) oraz raka z komórek Merkla (*Merkel cell carcinoma* – MCC). Złotym standardem terapeutycznym w obu tych rakach jest chirurgia, a w przypadku SCC – ewentualnie ze śródoperacyjną analizą doszczętności zabiegu z zastosowaniem mikrochirurgii Mohsa. W zaleceniach omówiono również niechirurgiczne metody leczenia tych raków z uwzględnieniem terapii ogólnoustrojowych stosowanych w zaawansowanych postaciach choroby. Rekomendacje stanowią narzędzie pomocne w wyborze odpowiedniej opcji terapeutycznej dla poszczególnych pacjentów z rozpoznaniem SCC oraz MCC. Są oparte na obowiązujących rekomendacjach światowych oraz wiedzy eksperckiej.

Key words: diagnostics, treatment, squamous cell carcinoma, Merkel cell carcinoma, recommendations.

Słowa kluczowe: diagnostyka, leczenie, rak kolczystokomórkowy, rak z komórek Merkla, rekomendacje.

INTRODUCTION

Squamous cell carcinoma (SCC) is the second common skin cancer after basal cell carcinoma (BCC). It is estimated that BCC and SCC constitute as much as 99% of all non-melanoma skin cancers (NMSC), being the most numerous group of malignancies of epithelial origin occurring in Caucasian humans.

Squamous cell carcinoma is characterised by a slow growth, ability to metastasise, and delayed diagnosis may lead to destruction of surrounding tissues and result in serious aesthetic defects. Squamous cell carcinoma much more often than BCC metastasises to regional lymph nodes and remote organs. The risk of metastasis is estimated at approx. 4% of all SCC cases, which makes it much more malignant and associated with higher mortality compared to BCC.

Patients receiving immunosuppressive treatment are at particularly high risk of SCC. Long-term suppression, such as after organ transplantations, favours development of SCC (60 to 150-fold) and of other rare and aggressive skin cancers, including basosquamous cell carcinoma and Merkel-cell carcinoma. Incidence of those cancers has been increasing recently also in immunocompetent individuals.

The Polish Dermatological Society (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne – PTD), based on guidelines of the *American Academy of Dermatology* (AAD, 2017) [1], current recommendations of the *National Comprehensive Cancer Network* (2018), data of the *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 2017) [2] and on Polish multidisciplinary recommendations

WPROWADZENIE

Rak kolczystokomórkowy skóry (*squamous cell carcinoma* – SCC) jest drugim co do częstości występowania rakiem skóry, zaraz po raku podstawnkomórkowym skóry (*basal cell carcinoma* – BCC). Szacuje się, że BCC i SCC stanowią łącznie nawet 99% wszystkich raków skóry (*non-melanoma skin cancers* – NMSC), będących najliczniejszą grupą nowotworów złośliwych pochodzenia nabłonkowego występujących u osób rasy kaukaskiej.

Rak kolczystokomórkowy skóry charakteryzuje się powolnym wzrostem, zdolnością do tworzenia przerzutów, a późno zdiagnozowany może prowadzić do destrukcji otaczających tkanek i powstania poważnych defektów estetycznych. Rak kolczystokomórkowy skóry znacznie częściej niż BCC daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz narządów odległych. Ryzyko tworzenia przerzutów szacuje się na ok. 4% wszystkich przypadków SCC, co decyduje o jego znacznie wyższej złośliwości oraz większej śmiertelności w porównaniu z BCC.

Pacjenci leczeni immunosupresyjnie są grupą szczególnie narażoną na występowanie SCC. Długoletnia immunosupresja, przede wszystkim po przeszczepach narządów wewnętrznych, sprzyja rozwojowi SCC (60–150-krotnie) i innych rzadkich agresywnych raków skóry, takich jak rak podstawnokolczystokomórkowy (*basosquamous cell carcinoma*) lub rak z komórek Merkla (*Merkel cell carcinoma* – MCC), których częstość występowania wzrasta ostatnio również u osób immunokompetentnych.

[3], made an attempt to provide a systematic review of diagnostic and therapeutic procedures in patients with suspected and confirmed SCC and MCC, in order to improve diagnostics and treatment of those cancers.

SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Squamous cell carcinoma originates from cornifying cells of the squamous layer of the epidermis. Numerous population-based studies indicate that the number of new SCC cases has been dynamically growing. According to some data the increase of incidence of SCC is higher than of BCC. As a result the difference in incidence of those two skin cancers is decreasing [2]. The best known environmental factor favouring development of SCC is ultraviolet radiation (UV), and the number of events of sunburns, a chronic exposure to UV and a total accumulated dose of sun radiation are closely correlated with the development of SCC. Most commonly SCC develops in patients with light complexion, usually over the age of 50 years, most commonly in UV-damaged skin, secondary to actinic keratosis, leukoplakia and burn scars. The principal site of the carcinoma formation is the face, particularly the area of the nose, ear concha, lower lip, frontal and parietal areas in bald males, and on back of hands. SCC may also develop on mucosa or on their borders.

Besides UV, increased risk of SCC is associated with carcinogenic substances: arsenic, chewing tobacco, aromatic hydrocarbons, tar derivatives, infections with oncogenic HPV viruses, chronic irritation, scarring, chronic *radiodermatitis* and skin inflammation secondary to infectious diseases (pointed condyloma, *granuloma inguinale*, *lymphogranuloma venereum*, *chromoblastomycosis*). The risk of SCC is also associated with chronic dermatoses, including lichen planus and lichen sclerosus of mucosa, porokeratosis, cutaneous lupus erythematosus, epidermolysis bullosa [4].

Clinical presentation

From the clinical point of view, SCC has a form of erythematous-infiltratory lesion, well limited, with superficial keratosis, tumour or nodule with keratinous masses in the central part, or nodule with ulceration (fig. 1 A) [4]. On mucosa, SCC – referred to as squamous carcinoma – has a form of infiltratory, papillous or ulcerated lesion with bulged edges. Papillous SCC caused by HPV is often secondary to a papillous exophytic lesion on mucosa (*papillomatosis florida oris*, pointed condyloma – type 16 and 18 HPV), and soles (*epithelioma cuniculatum* – type 6 and 11 HPV). *Epidermodysplasia verruciformis* (EV) is another example of cutaneous oncogenesis caused by HPV. In course of a genetical-

Polish Dermatological Society (PTD) on the basis of guidelines *American Academy of Dermatology* (AAD, 2017) [1], actual recommendations *National Comprehensive Cancer Network* (2018), data of *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 2017) [2] and Polish recommendations of specialists [3], in order to improve diagnostics and treatment of SCC and MCC in Poland, it undertook an attempt to systematize the guidelines of diagnostic and therapeutic approach in patients with suspicion and diagnosis of these cancers.

RAK KOLCZYSTOKOMÓRKOWY SKÓRY

Rak kolczystokomórkowy skóry jest rakiem wywodzącym się z komórek rogowaciejących warstwy kolczystej naskórka. Liczne badania populacyjne wskazują, że liczba nowych przypadków zachorowania na SCC wzrasta dynamicznie. Według niektórych danych w ostatnich latach wzrost liczby zachorowań na SCC następuje szybciej niż na BCC, co wpływa na zmniejszenie różnicy w częstości występowania tych dwóch raków skóry [2]. Najbardziej uznanym czynnikiem środowiskowym wpływającym na rozwój SCC jest promieniowanie ultrafioletowe (*ultraviolet radiation* – UV), a liczba oparzeń słonecznych, przewlekła ekspozycja na działanie UV oraz całkowita łączna dawka promieniowania słonecznego ściśle korelują z rozwojem SCC. Rak kolczystokomórkowy skóry najczęściej występuje u chorych o jasnym fototypie skóry, zazwyczaj powyżej 50. roku życia, najczęściej w skórze uszkodzonej promieniowaniem UV, na podłożu rogowacenia słonecznego, leukoplakii lub w bliznach pooparzeniowych. Główną lokalizacją nowotworzenia jest skóra twarzy, zwłaszcza okolica nosa, małżowiny usznej, wargi dolnej, skóra okolicy czołowo-ciemieniowej u łysych mężczyzn oraz skóra grzbietów rąk. Rak kolczystokomórkowy może także powstać na błonach śluzowych lub na ich granicy.

Poza promieniowaniem UV ryzyko występowania SCC zwiększają substancje kancerogenne, takie jak arsen, tytoń do żucia, węglowodory aromatyczne, pochodne smołowcowe, a także infekcje onkogennymi wirusami HPV, przewlekłe drażnienie, bliznowacenie, przewlekłe popromienne zapalenie skóry i stan zapalny skóry na podłożu choroby zakaźnej (kłykciny kończyste, ziarniniak pachwinowy, ziarnica weneryczna pachwin, chromoblastomikoza). Ryzyko rozwoju SCC niosą ze sobą przewlekłe dermatozy, takie jak liszaj płaski i twardzinowy błon śluzowych, porokeratoza, toczeń rumieniowaty skórny, pęcherzowe dystroficzne oddzielanie się naskórka [4].

Obraz kliniczny

Klinicznie SCC ma postać zmiany rumieniowo-złuszczającej, rumieniowo-naciekowej, dobrze od-

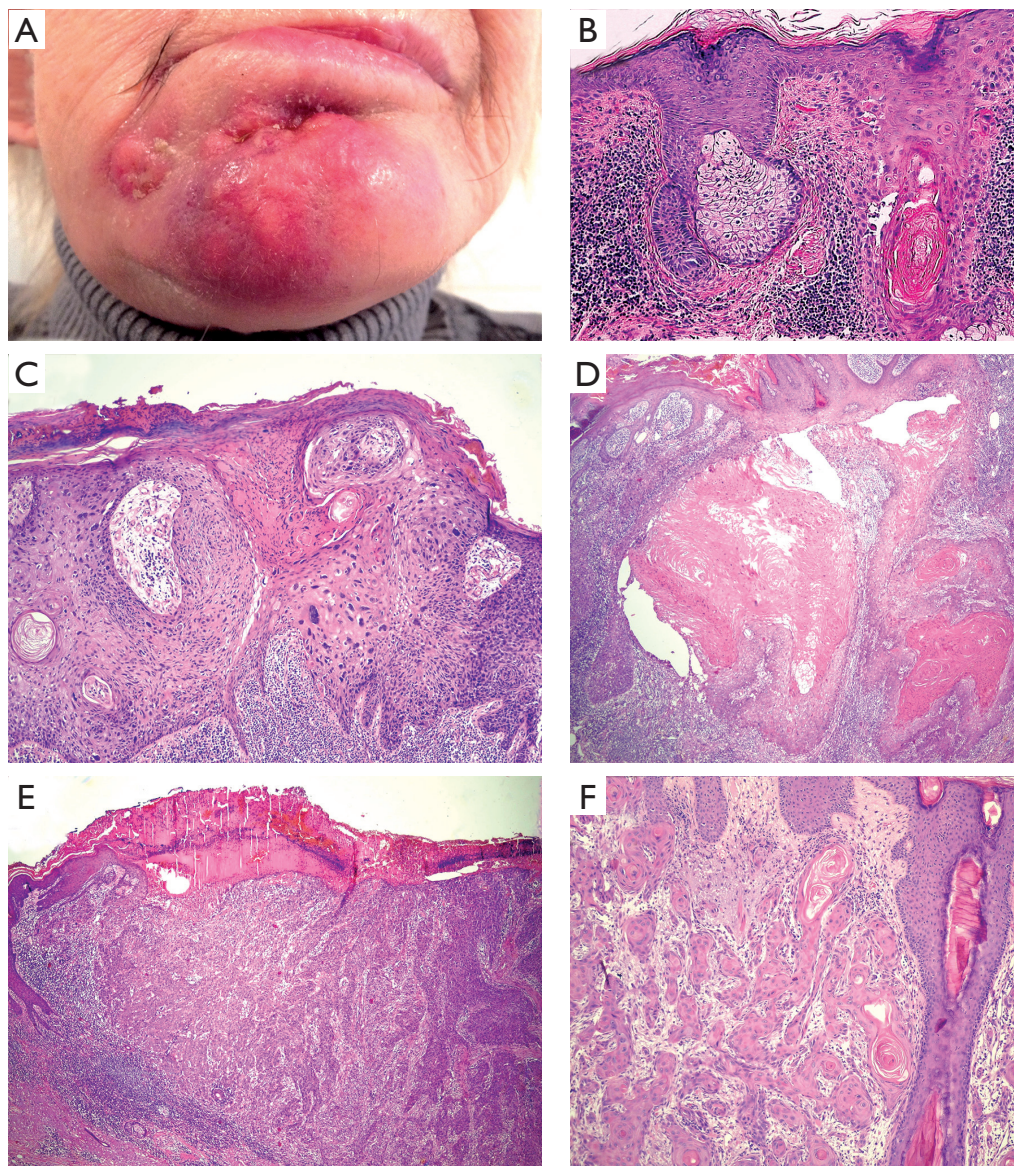


Figure 1. **A** – Clinical presentation of SCC on the chin. A nodular-infiltratory lesion with ulceration. **B** – Histological presentation of actinic keratosis with keratinocytes of the basal and suprabasal layer containing multi-shaped nuclei and visible cytosol, packed in irregular manner, losing their palisade multi-layer structure and demonstrating abnormal cornification in inferior layers of the epidermis (dyskeratosis). **C** – Histological presentation of SCC in Bowen's disease. Large, atypical keratinocytes are visible (multinucleated cells). Their abnormal cornification and maturation leads to formation of keratotic scab containing serum, inflammatory cells, extravasated RBCs and bacterial colonies. **D** – Highly differentiated SCC characterised by clusters of atypical keratinocytes forming “pearls” – oval clusters of abnormal cornification in inferior masses of tumour formed of epithelial cells with eosinophilic cytosol. Inflammatory reaction around SCC tumour. **E** – SCC infiltrating the dermis with narrow streaks, or tongues, interleaving with poorly expressed cornification in narrow streaks. An erosion covered by serous-haemorrhagic masses. **F** – SCC streaks infiltrating the dermis, with fine foci of abnormal cornification in the middle of oval foci. Inflammation, desmoplastic reaction of the stroma and numerous dilated blood vessels under the epidermis and around the hair follicle are visible around streaks of cancer

Rycina 1. **A** – Obraz kliniczny raka kolczystokomórkowego (SCC) na brodzie. Zmiana guzkowo-naciekowa z owrzodzeniem. **B** – Histologia rogowacenia słonecznego z keratynocytami warstwy podstawnej i ponadpodstawnej o różnokształtnych jądrach i widocznej cytoplazmie, nieregularnie upakowanych, które tracą palisadowy i warstwowy układ i wykazują nieprawidłowe rogowacenie w dolnych warstwach naskórki (dyskeratoza). **C** – Obraz histologiczny raka kolczystokomórkowego w odmianie Bowena. Widoczne są duże atypowe keratynocyty, tzw. komórki bukietowate. Ich zaburzone rogowacenie i dojrzewanie prowadzi do powstania rogowatego strupa zawierającego surowicę, komórki zapalne, wynaczynione erytrocyty i kolonie bakteryjne. **D** – Wysoko zróżnicowany SCC charakteryzuje się skupiskami atypowych keratynocytów, które wytwarzają tzw. perły rakowe, owalne ogniska nieprawidłowego rogowacenia w dolnych masach guza utworzonego przez komórki nabłonkowe o eozynofilnej cytoplazmie. Wokół guza SCC odczyn zapalny. **E** – SCC naciekający skórę właściwą wąskimi pasmami, tzw. językami, wzajemnie się przeplatającymi z mało wyrażonym rogowaceniem w cienkich pasmach. Na powierzchni guza nadzórka pokryta masami surowiczo-krwotocznymi. **F** – Pasma SCC naciekające skórę właściwą z drobnymi ogniskami nieprawidłowego rogowacenia w środku owalnych ognisk. Wokół pasm raka widoczny jest odczyn zapalny, odczyn desmoplastyczny podścieliska oraz liczne poszerzone naczynia krwionośne pod naskórkiem i wokół mieszka włosowego

ly-conditioned disease predisposing for chronic and extensive cutaneous infections with HPV types 5, 8 and 14, SCC develops in 30% to 50% of affected patients. The differential diagnostics of SCC involves common warts, genital warts, seborrhoeic warts, *keratoacanthoma*, BCC, actinic keratosis, amelanotic malignant melanoma, adnexal tumours of hair follicles, sweat glands, *atypical fibroxanthoma*, and skin metastases.

The most commonly SCC develops secondary to actinic keratosis, and on sun-injured skin. Histologically it is characterised by atypical cells of the basal and the suprabasal layer, with signs of dysplasia, with multi-shaped nuclei, clustered, normalising in the superior squamous layer and demonstrating signs of incomplete keratosis – parakeratosis (fig. 1 B). Squamous cell carcinoma associated with transformation of keratinocytes over the whole width of the epidermis, and without transgression of the basal membrane is referred to as SCC *in situ* (keratinocytic intraepidermal neoplasia III). Bowen's disease associated with HPV transformation of keratinocytes is a classic example of SCC *in situ*. On glans penis, vulva or vagina it is called the erythroplasia of Queyrat. The histological presentation of SCC in Bowen's disease is highly characteristic, with large keratinocytes containing hyperchromatic nuclei with atypical mitoses (multinucleated cells), dyskeratosis and superficial parakeratosis (fig. 1 C). Early invasion of SCC is associated with atypical keratinocytes penetrating the dermis, oval nodules or tongues of the epithelium, demonstrating more or less intensified attributes of keratosis, depending on the differentiation level. Highly differentiated SCC presents keratin pearls as large foci of abnormal keratin masses in inferior parts of the tumour pattern (fig. 1 D). Less differentiated SCC penetrates the dermis with narrow tongues surrounded by inflammation, and attributes or keratosis are poorly expressed (figs. 1 E, F).

Non-differentiated forms of SCC demonstrate no keratosis. They are spindle-cell, adenoid and sarcomatoid SCC. Those forms pose significant difficulties in histological diagnostics and are characterised by a more aggressive course [4].

Diagnostics

Early diagnosis of SCC allows fast and aesthetic resection of a focus with reduced risk of metastases and decreased mortality of that cancer. For that reason knowledge of typical clinical and dermoscopic presentations of SCC, as well as characteristic localisations and typical development of the lesion, are necessary for the preliminary diagnosis.

Just like confocal microscopy, dermoscopy is an useful tool for preliminary diagnostics of SCC [5, 6], and characteristic dermoscopic attributes allow differentiation of invasive SCC from actinic keratosis, SCC *in situ* and *intraepidermal carcinoma* (IEC). Dermoscopic

graniczonej, z rogowacieniem na powierzchni, guza lub guzka z masami rogowymi w części centralnej albo guzka z owrzodzeniem (ryc. 1 A) [4]. Na błonach śluzowych SCC – nazywany rakiem płaskonabłonkowym – przybiera postać naciekowej, brodawkującej lub owrzodzącej, nieogojącej się zmiany o bujających brzegach. Rak kolczystokomórkowy brodawkujący wywołany HPV często powstaje na podłożu brodawkującej, egzofitycznej zmiany na błonach śluzowych (*papillomatosis florida oris*, brodawczaki – HPV typu 16 i 18), podeszwach stóp (*epithelioma cuniculatum* – HPV typu 6 i 11). Innym przykładem onkogenezy skórnej wywołanej przez HPV jest *epidermodysplasia verruciformis* (EV). U 30–50% pacjentów w przebiegu genetycznie uwarunkowanej choroby predysponującej do przewlekłych i rozległych infekcji skórnych HPV typami 5, 8 i 14 dochodzi do rozwoju SCC. Diagnostyka różnicowa tego raka obejmuje brodawki zwykłe, brodawki płciowe, brodawki łojotokowe, rogowiaka kolczystokomórkowego, BCC, rogowacenie słoneczne, czerniaka bezbarwnikowego, guzy przydatkowe z mieszków włosowych, gruczołów potowych, *atypical fibroxanthoma* i przerzuty do skóry.

Rak kolczystokomórkowy skóry powstaje najczęściej na podłożu rogowacenia słonecznego i na uszkodzonej słońcem skórze. Histologicznie charakteryzuje go atypowe komórki warstwy podstawnej i ponadpodstawnej z cechami dysplazji, z jądrami różnych kształtów, ściśnięte, które w górnej warstwie kolczystej normalizują się i mają cechy niepełnego rogowacenia, tj. parakeratozy (ryc. 1 B). Rak kolczystokomórkowy związany z transformacją keratynocytów na całej szerokości naskórka bez przekroczenia błony podstawnej to SCC *in situ* (*keratinocytic intraepidermal neoplasia III*). Klasycznym przykładem SCC *in situ* jest choroba Bowena związana z transformacją keratynocytów wirusa HPV. Na żołądździ prącia, sromie lub pochwie nazywany jest erytroplazją Queyrata. Obraz histologiczny SCC w odmianie Bowena jest bardzo charakterystyczny: duże keratynocyty o hiperchromatycznych jądrami z atypowymi mitozami (komórki bukietowate), dyskeratoza i parakeratoza na powierzchni (ryc. 1 C). Wczesna inwazja SCC wiąże się z atypowymi keratynocytami wnikającymi w skórę właściwą owalnymi guzkami lub językami nabłonka, które w zależności od stopnia zróżnicowania mają mniej lub bardziej wyrażone cechy rogowacenia. W wysoko zróżnicowanym SCC stwierdza się obecność pereł rakowych jako dużych ognisk nieprawidłowych mas rogowych w dolnych częściach utkania guza (ryc. 1 D). Mniej zróżnicowany SCC wnika w skórę właściwą wąskimi językami, wokół których pojawia się odczyn zapalny, a cechy rogowacenia są mało wyrażone (ryc. 1 E, F).

Niezróżnicowane odmiany SCC nie mają cech rogowacenia, należą do nich wrzecionowatokomórko-

presentation of IEC involves presence of dot-like vessels, yellowish homogeneous keratinous masses with exfoliation and micro-erosions [5]. Squamous cell carcinoma *in situ* (Bowen's disease) is characterised by presence of white, non-structural areas and dot-like and/or glomerular vessels (figs. 2 A, B) [6]. In the melanotic variety of Bowen's disease, often differentiated from melanocytic lesions, there are some clear dermoscopic attributes, including presence of brown or grey granules demonstrating linear distribution and/or glomerular vessels [7]. Invasive SCC presents white non-structural masses (figs. 2 C, D), a central keratotic plug with ulceration (figs. 2 E, F), hair-pin vessels, polymorphic vessels (figs. 2 D, F, H) [5, 6]. Similar attributes are also found in keratoacanthoma (KA), except for irregular linear vessels that are more commonly encountered in their presentation [5]. Dermoscopic attributes characteristic for highly or moderately differentiated SCC include: presence of white structures: keratinous masses, white circles, white halo, and non-structural white areas (figs. 2 D, F) [8]. Also rosettes are classified as white structures visible in polarised light. They occur in SCC less commonly compared to actinic keratosis [9]. Central position of exfoliation or keratinous plug results in 36-fold reduction of a possibility of poor differentiation of SCC [8]. In poorly differentiated forms of SCC the presence of erythematous base, erosions and ulceration is more often observed [6]. Moreover, in that form of SCC vessels usually occupy over 50% of the tumour area, and their diameter is small [8].

Histological type, advancement level and depth of infiltration, as well as a patient's general condition and presence of comorbidities decide on selection of an appropriate therapeutic method. In histologically difficult cases associated with non-typical morphology of the lesion and cytology indicating no signs of dyskeratosis, immunohistochemical staining for presence of keratins AE1/AE3, CK5/6, and expression of p63, p16, p53, Ki-67 is performed [4]. If infiltration of deeper tissues is suspected, the diagnostics should be supplemented with imaging techniques and fine needle aspiration biopsy, or collection of a whole node for histopathological examination if involvement of lymph nodes is suspected [1, 2].

Clinical staging

In 2017 the American Joint Committee on Cancer (AJCC) developed a new classification of skin cancer staging, based on the standard assessment of TNM (T – tumour, N – node, M – metastasis) (tables 1 and 2) [9]. In cases of locally advanced SCC the method of recurrence risk assessment proposed by NCCN seems more appropriate [2], as the method considers both clinical and pathological parameters (table 3), and allows classification of a lesion as high or low risk of recurrence.

wy, adenoidalny i sarkomatoidalny SCC. Charakteryzują się one trudnościami w diagnostyce histologicznej i bardziej agresywnym przebiegiem [4].

Diagnostyka

Wczesne rozpoznanie SCC pozwala na szybkie, estetyczne wycięcie ogniska, które zmniejsza ryzyko przerzutów oraz redukuje śmiertelność spowodowaną tym rakiem. Dlatego znajomość charakterystycznych obrazów klinicznych i dermoskopowych SCC, a także ich typowych lokalizacji oraz najczęstszego przebiegu zmiany są niezbędne do wstępnego rozpoznania.

Dermoskopia, podobnie jak mikroskopia konfokalna, stanowi przydatne narzędzie wstępnej diagnostyki SCC [5, 6], a charakterystyczne cechy dermoskopowe umożliwiają odróżnienie rogowacenia słonecznego, SCC *in situ* i *intraepidermal carcinoma* (IEC) od słonecznego SCC. W obrazie dermoskopowym IEC przeważa obecność naczyń typu kropek, homogennych mas rogowych barwy żółtawej ze złuszczeniem oraz mikronadżerkami [5]. Raka kolczystokomórkowego *in situ* (w odmianie Bowena) cechuje występowanie białych, bezstrukturalnych obszarów oraz naczyń typu kropek i/lub kłębuszkowatych (ryc. 2 A, B) [6]. W odmianie barwnikowej choroby Bowena, często różnicowanej ze zmianami melanocytowymi, wyróżnia się w dermoskopii diagnostyczne cechy, do których należy obecność brązowych lub szarych ziarnistości rozmieszczonych linijnie i/lub naczyń kłębuszkowatych [7]. Inwazyjny SCC charakteryzuje się obecnością białych mas bezstrukturalnych (ryc. 2 C, D), centralnego czopa rogowego z owrzodzeniem (ryc. 2 E, F), naczyń typu spinek do włosów, naczyń polimorficznych (ryc. 2 D, F, H) [5, 6]. Powyższe cechy stwierdza się również w obrazach rogowiaka kolczystokomórkowego (*keratoacanthoma* – KA), z wyjątkiem nieregularnych naczyń linijnych, które w jego przypadku występują częściej [5]. Cechy dermoskopowe charakterystyczne dla SCC o wysokim lub umiarkowanym zróżnicowaniu to obecność tzw. białych struktur mas keratynowych, białych kół, białych otoczek (*halo*) i bezstrukturalnych białych obszarów (ryc. 2 D, F) [8]. Do białych struktur widzianych w świetle spolaryzowanym zalicza się również rozety, które występują w SCC rzadziej niż w rogowaceniu słonecznym [9]. Centralne rozmieszczenie złuszczenia lub czopa rogowego redukuje 36-krotnie możliwość istnienia niskiego zróżnicowania w SCC [8]. W niskozróżnicowanych postaciach SCC częściej stwierdza się obecność rumieniowego podłoża, nadżerek i owrzodzeń [6]. Ponadto w tej postaci SCC naczynia zazwyczaj obejmują ponad 50% powierzchni guza i cechują się małym przekrojem [8].

Decydujące znaczenie w wyborze metody leczenia ma typ histopatologiczny raka, stopień zaawan-

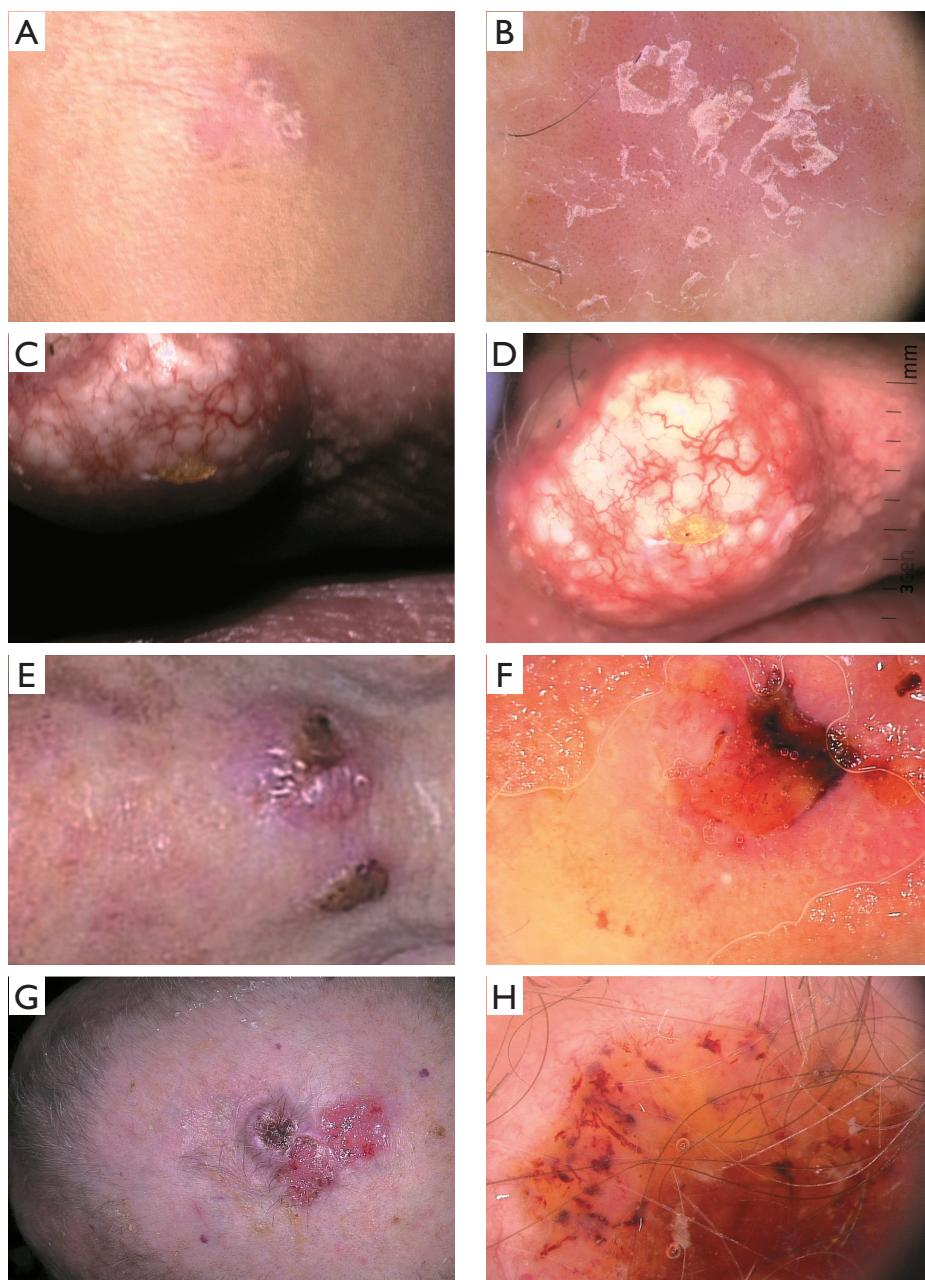


Figure 2. **A** – Clinical presentation of SCC *in situ*. **B** – Dermoscopic presentation of SCC *in situ* – highly numerous dot-like and glomerular vessels are visible, in clusters, located over the erythematous base, with accompanying white scales. **C** – Clinical presentation of highly differentiated invasive SCC G1. **D** – Dermoscopic presentation of highly differentiated SCC G1 (dermoscope with polarised light) – numerous white structures are visible, a yellowish exfoliation in the centre; numerous irregular linear, large-diameter vessels. **E** – Clinical presentation of moderately differentiated SCC G2. **F** – Dermoscopic presentation of moderately differentiated SCC G2 – a large ulceration is visible in the centre, filled with keratinous mass, with extravasations. Surrounding of yellow-reddish colour, with white structures of white ring type, single hair-pin type vessels and single polymorphic vessels. **G** – Clinical presentation of moderately differentiated invasive SCC G2. **H** – Dermoscopic presentation of moderately differentiated invasive SCC G2. Numerous haemorrhagic extravasations are visible within non-structural masses of yellowish colour, numerous polymorphic large-diameter vessels

Rycina 2. **A** – Obraz kliniczny raka kolczystokomórkowego *in situ*. **B** – Obraz dermoskopowy SCC *in situ* – widoczne bardzo liczne naczynia typu kropek oraz kłębuszkowate, rozmieszczone w zgrupowaniach, zlokalizowane na rumieniowym podłożu, z towarzyszącą białą łuską. **C** – Obraz kliniczny inwazyjnego SCC wysoko zróżnicowanego – G1. **D** – Obraz dermoskopowy SCC wysoko zróżnicowanego – G1 (dermoskop ze światłem spolaryzowanym), widoczne liczne białe struktury – białe pola bezstrukturalne, w centrum żółtawe złuszczenie, liczne naczynia nieregularne, linijne o dużym przekroju. **E** – Obraz kliniczny SCC o średnim zróżnicowaniu – G2. **F** – Obraz dermoskopowy SCC o średnim zróżnicowaniu – G2, w centrum duże owrzodzenie wypełnione masami rogowymi, z wylewami, otoczenie barwy żółto-czerwonej z białymi strukturami typu białych kół, pojedynczymi naczyniami typu spinek do włosów oraz pojedynczymi naczyniami polimorficznymi. **G** – Obraz kliniczny inwazyjnego SCC o średnim zróżnicowaniu – G2. **H** – Obraz dermoskopowy SCC inwazyjnego o średnim zróżnicowaniu – G2, widoczne liczne wylewy krwotoczne w obrębie bezstrukturalnych mas barwy żółtawej, liczne naczynia polimorficzne o dużym przekroju

Table 1. The assessment of stage according to AJCC

T parameter (primary lesion)*	
Tx	Assessment impossible
T0	No signs of a primary lesion
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumour ≤ 2 cm in greatest dimension with < 2 high risk factors**
T2	Tumour > 2 cm in greatest dimension or Tumour of any dimension with ≥ 2 high risk factors**
T3	Tumour with infiltration of a maxilla, jaw, orbit or temporal bone
T4	Tumour with infiltration of the skeleton or perineural infiltration on the skull base

*Excluding SCC of the eyelid skin; **high risk factors of the primary lesion (T parameter).

SCC high risk factors	
Infiltration depth of the primary lesion	> 2 mm Infiltration level acc. to Clarke ≥ IV Infiltrations of perineural spaces
Localisation of the lesion	Ear concha Red zone of the lip Lip not covered with hair
Differentiation grade	Poorly differentiated or non-differentiated

N parameter (regional lymph nodes)	
Nx	Assessment impossible
N0	No metastases to lymph nodes
N1	A metastasis to a single lymph node located downstream on the side of the primary lesion; lymph node ≤ 3 cm in greatest dimension
N2	A metastasis to a single lymph node located downstream on the side of the primary lesion; lymph node > 3 cm but < 6 cm in greatest dimension; or to numerous lymph nodes on the side of the primary lesion, however none of lymph nodes is bigger than 6 cm; or bilateral metastases, or contralateral metastases, but lymph nodes < 6 cm
N2a	A metastasis to a single lymph node located downstream on the side of the primary lesion; lymph node > 3 cm but < 6 cm
N2b	Metastasis to numerous lymph nodes on the side of the primary lesion, however none of lymph nodes is bigger than 6 cm
N2c	Bilateral metastases or contralateral metastases, but lymph nodes less than 6 cm
N3	Metastasis to a lymph node > 6 cm in greatest dimension

Cancer advancement stages				M parameters (remote metastases)	
Stage 0	Tis	N0	M0	M0	No metastases
Stage 1	T1	N0	M0	M1	Present metastases
Stage 2	T2	N0	M0		
Stage 3	T3	N0	M0		
	T1	N1	M0		
	T2	N1	M0		
Stage 4	T3	N1	M0		
	T1	N2	M0		
	T2	N2	M0		
	T3	N2	M0		
	Any T	N3	M0		
	T4	Any N	M0		
	Any T	Any N	M1		

Histological malignancy grades (G)	
Gx	Assessment impossible
G1	Highly differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated
G4	Non-differentiated

Tabela I. Ocena stopnia zaawansowania według AJCC

Cecha T (zmiana pierwotna)*	
Tx	Brak możliwości oceny
T0	Bez cech zmiany pierwotnej
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 2 cm z < 2 czynnikami wysokiego ryzyka**
T2	Guz o największym wymiarze > 2 cm lub Guz o każdym wymiarze ≥ 2 czynnikami wysokiego ryzyka**
T3	Guz z naciekaniem szczęki, żuchwy, oczodołu lub kości skroniowej
T4	Guz z naciekaniem szkieletu lub naciekaniami okołonerwowymi na podstawie czaszki

*Z wyłączeniem raka kolczystokomórkowego skóry powieki; **czynniki wysokiego ryzyka zmiany pierwotnej (cecha T).

Czynniki wysokiego ryzyka SCC	
Głębokość nacieku zmiany pierwotnej	> 2 mm Poziom nacieku wg Clarka \geq IV Nacieki przestrzeni okołonerwowych
Lokalizacja zmiany	Małżowina uszna Czerwień wargowa Warga niepokryta włosami
Stopień zróżnicowania	Nisko zróżnicowany lub niezróżnicowany

Cecha N (regionalne węzły chłonne)	
Nx	Brak możliwości oceny
N0	Bez przerzutów do węzłów chłonnych
N1	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego położonego w splotywie po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła ≤ 3 cm w największym wymiarze
N2	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego położonego w splotywie po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła > 3 cm, ale < 6 cm lub do licznych węzłów chłonnych po stronie zmiany pierwotnej, jednak żaden węzeł chłonny nie jest większy niż 6 cm, lub obustronne przerzuty, lub przerzuty na przeciwną stronę niż zmiana pierwotna, jednak węzły chłonne < 6 cm
N2a	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego położonego w splotywie po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła > 3 cm, ale < 6 cm
N2b	Przerzut do licznych węzłów chłonnych po stronie pierwotnej zmiany, jednak żaden węzeł chłonny nie jest większy niż 6 cm
N2c	Przerzuty obustronne lub przerzuty na przeciwną stronę niż zmiana pierwotna, jednak węzły chłonne nie większe niż 6 cm
N3	Przerzut do węzła chłonnego o wielkości > 6 cm w największym wymiarze

Stopnie zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej			
Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień 1	T1	N0	M0
Stopień 2	T2	N0	M0
Stopień 3	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stopień 4	T3	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	Każde T	N3	M0
	T4	Każde N	M0
	Każde T	Każde N	M1

Cecha M (przerzuty odległe)	
M0	Brak przerzutów
M1	Obecne przerzuty

Histologiczne stopnie złośliwości (G)	
Gx	Nie do oceny
G1	Wysoko zróżnicowany
G2	Średnio zróżnicowany
G3	Nisko zróżnicowany
G4	Niezróżnicowany

Table 2. Updated AJCC classification of 2017 – with separate classification for lesions in the head and neck area

T parameter (primary lesion)			
Tx	Assessment impossible		
T0	No signs of a primary lesion		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1	Tumour < 2 cm in greatest dimension		
T2	Tumour ≥ 2 cm and < 4 cm in greatest dimension		
T3	Tumour ≥ 4 cm in greatest dimension with minor infiltration of bones or perineural infiltration, or deep infiltration (below the subcutaneous tissue or > 6 mm)		
T4	Tumour with extensive infiltration of bones, the skull base and/or great occipital foramen		
T4a	Tumour with extensive infiltration of bones		
T4b	Tumour with infiltration of the skull base and/or great occipital foramen		
N parameter (regional lymph nodes)			
Nx	Assessment impossible		
N0	No metastases to lymph nodes		
N1	A metastasis to a single lymph node located downstream on the side of the primary lesion; lymph node ≤ 3 cm in greatest dimension, with no infiltration beyond the nodular capsule		
N2	A metastasis to a single lymph node located downstream on the side of the primary lesion; lymph node > 3 cm but < 6 cm or to numerous lymph nodes on the side of the primary lesion, but no lymph node is bigger than 6 cm; or bilateral metastases or contralateral metastases, but lymph nodes < 6 cm and without extracapsular infiltration		
N2a	A metastasis to a single lymph node located downstream on the side of the primary lesion; lymph node > 3 cm but < 6 cm, and with no extracapsular infiltration		
N2b	Metastasis to numerous lymph nodes on the side of the primary lesion, however none of lymph nodes is bigger than 6 cm, and no extracapsular infiltration		
N2c	Bilateral metastases or contralateral metastases, but lymph nodes less than 6 cm, and with no extracapsular infiltration		
N3	Metastasis to a lymph node > 6 cm in greatest dimension, and with no extracapsular infiltration or metastasis to a lymph node with extracapsular infiltration		
N3a	Metastasis to a lymph node > 6 cm in greatest dimension, and with no extracapsular infiltration		
N3b	Metastasis to a lymph node with extracapsular infiltration (ENE+, <i>extranodal extension</i>)		
M parameters (remote metastases)			
M0	No metastases		
M1	Present metastases		
Cancer advancement stages			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage 1	T1	N0	M0
Stage 2	T2	N0	M0
Stage 3	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stage 4	T3	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	Any T	N3	M0
	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

Tabela 2. Aktualizacja klasyfikacji AJCC z 2017 roku – uwzględniono odrębną klasyfikację zmian w rejonie głowy i szyi

Cecha T (zmiana pierwotna)			
Tx	Brak możliwości oceny		
T0	Bez cech zmiany pierwotnej		
Tis	Rak <i>in situ</i>		
T1	Guz o największym wymiarze < 2 cm		
T2	Guz o największym wymiarze ≥ 2 cm i < 4 cm		
T3	Guz o największym wymiarze ≥ 4 cm z niewielkim naciekiem kości lub naciekiem okołonerwowym, lub głębokim naciekiem (poniżej tkanki podskórnej lub > 6 mm)		
T4	Guz z naciekiem rozległym kości, podstawy czaszki i/lub otworu podstawy czaszki		
T4a	Guz z naciekiem rozległym kości		
T4b	Guz z naciekiem podstawy czaszki i/lub otworu podstawy czaszki		
Cecha N (regionalne węzły chłonne)			
Nx	Brak możliwości oceny		
N0	Bez przerzutów do węzłów chłonnych		
N1	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego położonego w splotku po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła ≤ 3 cm w największym wymiarze bez naciekania poza torebkę węzła		
N2	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego położonego w splotku po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła > 3 cm, ale ≤ 6 cm; lub do licznych węzłów chłonnych po stronie zmiany pierwotnej, jednak żaden węzeł chłonny nie jest większy niż 6 cm; lub obustronne przerzuty lub przerzuty na przeciwną stronę niż zmiana pierwotna, jednak węzły chłonne < 6 cm i bez naciekania pozatorebkowego		
N2a	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego położonego w splotku po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła > 3 cm, ale ≤ 6 cm i bez naciekania pozatorebkowego		
N2b	Przerzuty do licznych węzłów chłonnych po stronie pierwotnej zmiany, jednak żaden węzeł chłonny nie jest większy niż 6 cm i bez naciekania pozatorebkowego		
N2c	Przerzuty obustronne lub przerzuty na przeciwną stronę niż zmiana pierwotna, jednak węzły chłonne nie większe niż 6 cm i bez naciekania pozatorebkowego		
N3	Przerzut do węzła chłonnego o wielkości > 6 cm w największym wymiarze i bez naciekania pozatorebkowego lub przerzut do węzła chłonnego z naciekiem pozatorebkowym		
N3a	Przerzut do węzła chłonnego o wielkości > 6 cm w największym wymiarze i bez naciekania pozatorebkowego		
N3b	Przerzut do węzła chłonnego z naciekiem pozatorebkowym (ENE+, <i>extranodal extension</i>)		
Cecha M (przerzuty odległe)			
M0	Brak przerzutów		
M1	Obecne przerzuty		
Stopnie zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej			
Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień 1	T1	N0	M0
Stopień 2	T2	N0	M0
Stopień 3	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stopień 4	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	Każde T	N3	M0
	T4	Każde N	M0
	Każde T	Każde N	M1

Therapeutic methods

Radical excision of malignancy with maintenance of the best possible aesthetic result and preserved function of the affected organ are superior aims of the therapy of SCC patients. Schematic recommended

sowania i głębokość nacieku, stan ogólny pacjenta i obecność chorób towarzyszących. W przypadkach histologicznie trudnych, związanych z nietypową morfologią zmiany i cytologią komórek niemających cech dyskeratozy, wykonuje się barwienia immu-

Table 3. The risk assessment of SCC acc. to NCCN

Localisation and size	Low risk lesion	High risk lesion
	L area < 20 mm	L area ≥ 20 mm
	M area < 10 mm	M area ≥ 10 mm
		H area
Borders of the lesion	Well circumscribed, sharp edges	Blurred border
Primary/recurrent tumour	Primary	Recurrent
Immunosuppression	No	Yes
Prior radiotherapy or chronic inflammation in the tumour tissue	No	Yes
Fast growth of tumour	No	Yes
Neurological symptoms	No	Yes
Histological differentiation grade	Highly/moderately differentiated G1, G2	Poorly differentiated G3
Thickness of tumour	< 2 mm I–III level acc. to Clarke	≥ 2 mm IV–V level acc. to Clarke
Histopathological type	<i>Metatypicus</i> <i>Verrucosus</i> <i>Fusiformis</i> <i>Mixtus</i>	<i>Acantholiticus</i> <i>Desmoplasticus</i> <i>Adenoidalis</i> , <i>Adenoidosquamousus</i> <i>Mucosoadenoidalis</i> <i>Fusiformis</i> (after radiotherapy)
Perineural infiltration	No	Yes

L area – trunk and extremities, except for the extensor surface of the lower leg, hands, feet, ankles and nails; M area – central part of the face, cheeks, forehead, scalp, neck, extensor part of the lower leg; H area – head and neck, except for the M area, genitals, hands and feet.

Tabela 3. Ocena ryzyka dla raka kolczystokomórkowego skóry według NCCN

Lokalizacja i rozmiar	Zmiana niskiego ryzyka	Zmiana wysokiego ryzyka
	Obszar L < 20 mm	Obszar L ≥ 20 mm
	Obszar M < 10 mm	Obszar M ≥ 10 mm
		Obszar H
Brzegi zmiany	Dobrze, ostro odgraniczone	Granice nieostre
Guz pierwotny lub nawrotowy	Pierwotny	Nawrotowy
Immunosupresja	Nie	Tak
Wcześniejsza radioterapia lub przewlekły proces zapalny w tkance guza	Nie	Tak
Szybki wzrost guza	Nie	Tak
Objawy neurologiczne	Nie	Tak
Stopień histologicznego zróżnicowania	Wysoko lub średnio zróżnicowany G1, G2	Nisko zróżnicowany G3
Grubość guza	< 2 mm I–III poziom wg Clarka	≥ 2 mm IV–V poziom wg Clarka
Typ histopatologiczny	<i>Metatypicus</i> <i>Verrucosus</i> <i>Fusiformis</i> <i>Mixtus</i>	<i>Acantholiticus</i> <i>Desmoplasticus</i> <i>Adenoidalis</i> , <i>Adenoidosquamousus</i> <i>Mucosoadenoidalis</i> <i>Fusiformis</i> (po radioterapii)
Naciekanie okołonерwowe	Nie	Tak

Obszar L – tułów i kończyny z wyłączeniem wyprostnej powierzchni podudzia, rąk, stóp, kostek i paznokci; obszar M – część środkowa twarzy, policzki, czoło, skóra owłosiona głowy, szyja, wyprostna powierzchnia podudzia; obszar H – głowa i szyja z wyłączeniem obszaru M, genitalia, ręce i stopy.

therapeutic approach in case of suspected SCC is presented in the figure 3.

Surgical methods

Regardless the risk assessment of a possible recurrence, surgery is the “gold standard” in treatment of

nohistochemiczne na obecność keratyn AE1/AE3, CK5/6, ekspresję p63, p16, p53, Ki-67 [4]. W razie podejrzenia naciekania głębiej położonych tkanek wskazane jest poszerzenie diagnostyki o badania obrazowe oraz wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej lub pobranie całego węzła w celu oceny

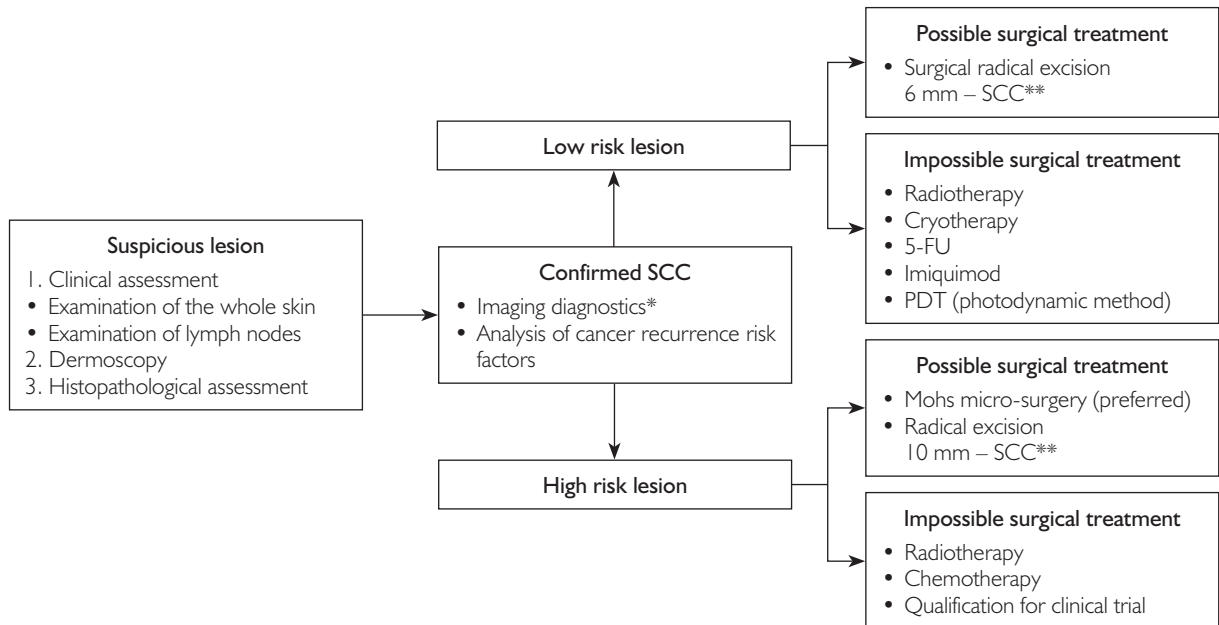
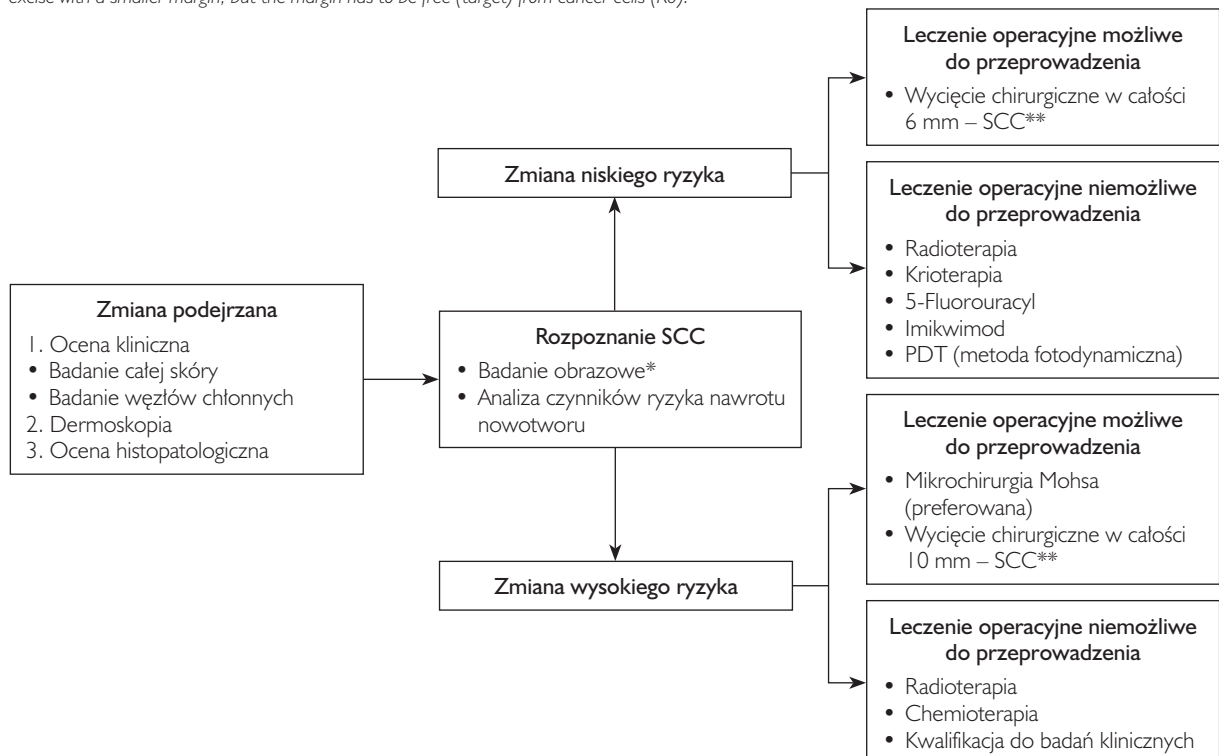


Figure 3. Suggested therapeutic approach to SCC

*In case of suspicion of an advanced lesion or infiltration of soft tissues, bones, vessels, etc. (MRI or CT), **in case of possible aesthetic defects it is possible to excise with a smaller margin, but the margin has to be free (target) from cancer cells (R0).



Rycina 3. Schemat proponowanego postępowania terapeutycznego w przypadku raka kolczystokomórkowego skóry

*W przypadku podejrzenia zmiany zaawansowanej lub nacieku na tkanki miękkie, kości, naczynia itd. (MRI lub CT), **w przypadku możliwych znaczących ubytków kosmetycznych wycięcie z mniejszym marginesem jest możliwe, jednak musi on być (docelowo) wolny od komórek nowotworowych (R0).

SCC (except for non-surgical lesions). In majority of cases the method ensures a complete cure. Standard excision of low-recurrence-risk SCC requires maintenance of a 6 mm margin, but in cases associated with significant potential aesthetic damage, excision may involve a smaller margin, provided it is free from cancer cells (R0).

It is recommended that in case of a high-recurrence-risk lesion an intrasurgical assessment of radicality of the procedure was performed, using Mohs micrographic surgery (MMS). If that is not feasible, wider margins of excision (10 mm) are recommended.

Radiotherapy

After surgical treatment, radiotherapy (RT) is the second effective method of SCC management. It is used in those cases when surgical treatment is contraindicated, or not feasible. Radiotherapy is also used as adjunctive therapy after non-radical excision or after cytoreduction of tumour in patients with tumours infiltrating important structures, and also after lymphadenectomy because of metastases to regional lymph nodes. Radiotherapy is not recommended in patients with recurrence despite previous radiotherapy.

Cryosurgery

Cryosurgery is a relatively safe therapeutic method consisting in controlled destruction of pathological tissues with low temperature ranging from -50 to -60°C . Reported efficacy of the method is heterogeneous, which probably is a result of different patient selection criteria, various techniques and different skills of a surgeon [2]. Although post-procedural wound healing is associated with formation of minor scars, it was demonstrated that cryosurgery had inferior cosmetic outcomes of SCC *in situ* treatment, compared to topical 5-fluorouracil (5-FU) [10].

Topical methods

When surgical treatment is not possible, other methods have to be considered, including: radiotherapy mentioned above, topical treatments with imiquimod or 5-FU, and photodynamic therapy with aminolevulinic acid (ALA) or methyl aminolevulinate (MAL). However a lower cure ratio has to be taken into account. For that reason, those therapies should be considered in cases of low-recurrence-risk tumours, and in patients with minor tumours that cannot be invasively treated for some reasons [1, 2].

Imiquimod (5%) and 5-fluorouracil (0.5%)

Studies demonstrated that imiquimod used in the treatment of SCC *in situ* results in disappearance of 73% of lesions [2]. However, the therapy was associa-

histopatologicznej w sytuacjach podejrzenia zajęcia węzłów chłonnych [1, 2].

Stopnie zaawansowania klinicznego

Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (*American Joint Committee on Cancer - AJCC*) w 2017 roku opracowało nową klasyfikację stopnia zaawansowania raków skóry opierającą się na standardowej ocenie cech TNM [T - *tumour* (guz), N - *node* (węzeł), M - *metastasis* (przerzut)] (tab. 1 i 2) [9]. W przypadkach miejscowo zaawansowanych SCC bardziej zasadne wydaje się zastosowanie metody oceny ryzyka nawrotu nowotworu zaproponowanej przez NCCN [2], która uwzględnia zarówno parametry kliniczne, jak i patologiczne (tab. 3) i umożliwia zakwalifikowanie zmiany do grupy wysokiego lub niskiego ryzyka nawrotu.

Metody leczenia

Doszczętne usunięcie tkanek nowotworowych z zachowaniem jak najlepszego efektu estetycznego oraz funkcji zajętego narządu jest nadrzędnym celem postępowania terapeutycznego u pacjentów z rozpoznaniem SCC. Schemat zalecanego postępowania terapeutycznego w przypadku podejrzenia SCC został przedstawiony na rycinie 3.

Metody chirurgiczne

Niezależnie od oceny ryzyka ewentualnego nawrotu chirurgia stanowi złoty standard leczenia SCC (z wyjątkiem zmian nieoperacyjnych). Metoda ta w większości przypadków SCC prowadzi do całkowitego wyleczenia. Standardowe wycięcie SCC o niskim ryzyku nawrotu wymaga zachowania 6-milimetrowego marginesu, jednak w przypadkach, gdy wiąże się to z dużymi ubytkami kosmetycznymi, można wykonać wycięcie z mniejszym marginesem, pod warunkiem że będzie on wolny od komórek nowotworowych (R0).

Zaleca się, aby w przypadku zmiany o wysokim ryzyku nawrotu, jeśli jest to możliwe, dokonać śródoperacyjnej analizy doszczętności zabiegu z zastosowaniem mikrochirurgii Mohsa (*Mohs micrographic surgery - MMS*). Gdy nie jest to możliwe, rekomenduje się zastosowanie szerszych, 10-milimetrowych marginesów wycięcia.

Radioterapia

Radioterapia (RT) jest kolejną, zaraz po chirurgii, najskuteczniejszą metodą leczenia SCC. Wykorzystuje się ją w sytuacjach, gdy operacja jest przeciwwskazana lub niemożliwa do przeprowadzenia. Radioterapia stosowana jest również jako leczenie uzupełniające u pacjentów po niedoszczętnym usunięciu lub po cytoredukcji guza, u których wykonany

ted with adverse effects, including skin reddening, oedema, exudate, scab and itch [2]

Cure ratio associated with administration of topical 5-FU is lower compared to imiquimod (between 27% and 93%) with a very similar dermal toxicity [2].

Photodynamic therapy

Photodynamic therapy (PDT) is a two-stage method applied, among others, to Bowen's disease, and consisting in topical application of ALA in cream or MAL in cream, gel or patches (photo-sensitizer) to affected tissue followed by activation with 610 nm wavelength light performed several hours later.

The application of PDT for SCC *in situ* is associated with a higher ratio of recurrence, and the ratio of permanent complete response is estimated as 48% to 89% [2, 11, 12]. This broad range of reported outcomes may be a result of differences in PDT technique. The analysis of available reports indicates that MAL-PDT is more efficient than 5-FU and cryosurgery [2, 11].

Systemic treatment

Evidence supporting effectiveness of the systemic treatment of advanced forms of SCC with classical cytostatics is limited. There are no phase III clinical trials that could confirm effectiveness of cisplatin-based schemes, both as monotherapy, and combined with 5-FU, vindesine and interferon. Data regarding potential effectiveness of both classical cytostatics, and EGFR inhibitors in treatment of SCC metastases need to be confirmed in further clinical trials involving larger groups of patients with SCC at the dissemination stage [1, 2]. Clinical trials are currently on their way on the efficacy of the therapy with anti-PD-1 antibodies (programmed cell death protein-1) in patients with confirmed SCC of regional and systemic advancement (cemiplimab, pembrolizumab).

Follow-up

There is no consensus regarding frequency and total duration of follow-up of patients diagnosed with SCC. Patients with high-recurrence-risk lesions should be carefully followed-up for a long time.

Frequency of monitoring should be based on the risk of possible recurrence. The period of first 2 years after conclusion of treatment is particularly important. Therefore patients should have control dermatoscopic examinations performed in regular intervals during that time.

Any suspected recurrence or development of a new lesion should be verified with histopathological examination. Patients with regionally advanced disease should be also monitored using imaging diagnostics. Patients should also be trained in self-examination of their skin to be performed at least once a month, and

zabieg jest niekompletny ze względu na naciekanie przez nowotwór ważnych struktur, a także po wykonanej limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. U pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby mimo stosowania RT, ponowne leczenie tą metodą nie jest wskazane.

Kriochirurgia

Kriochirurgia jest stosunkowo bezpieczną metodą leczenia, polegającą na kontrolowanej destrukcji zmienionych chorobowo tkanek przy wykorzystaniu działania niskich temperatur: w przedziale od -50 do -60°C. Dane dotyczące skuteczności tej metody przedstawione w badaniach są niejednorodne, co wynika zapewne z różnego doboru pacjentów, zróżnicowanych technik oraz umiejętności operatorów [2]. Choć gojenie ran po zabiegu zazwyczaj przebiega z tworzeniem niewielkich blizn, wykazano, że kriochirurgia wiąże się z gorszymi wynikami kosmetycznymi w leczeniu SCC *in situ* w porównaniu z miejscowym zastosowaniem 5-fluorouracylu (5-FU) [10].

Metody miejscowe

Gdy nie jest możliwe leczenie chirurgiczne, należy rozważyć wykorzystanie innych metod, takich jak wspomniana radioterapia, terapie miejscowe z zastosowaniem imikwimodu lub 5-FU, terapia fotodynamiczna z użyciem kwasu aminolewulinowego (ALA) lub aminolewulinianu metylu (MAL), przy założeniu jednak, że wskaźnik uzyskanych wyleczeń może być niższy. Dlatego terapie te powinny być rozważane wyłącznie w przypadkach raków o niskim ryzyku nawrotu, u chorych z niewielkimi guzami, którzy z różnych przyczyn nie mogą skorzystać z bardziej inwazyjnych metod leczenia [1, 2].

Imikwimod (5%) oraz 5-fluorouracyl (0,5%)

Wyniki badań wykazały, że stosowanie imikwimodu w leczeniu SCC *in situ* prowadzi do ustąpienia 73% zmian [2]. Terapia ta wiązała się jednak z wystąpieniem działań niepożądanych w postaci zaczerwienienia skóry, obrzęku, tworzenia się wysięku, strupów oraz świądu [2].

Współczynniki wyleczeń po zastosowaniu miejscowej terapii 5-FU są niższe w stosunku do terapii imikwimodem i wynoszą od 27% do 93% przy bardzo zbliżonej toksyczności skórnej [2].

Terapia fotodynamiczna

Terapia fotodynamiczna (*photodynamic therapy* - PDT) jest dwuetapową metodą stosowaną m.in. w leczeniu choroby Bowena. Polega na miejscowej aplikacji na zmienione chorobowo tkanki fotouczulacza - ALA w kremie lub MAL w kremie, żelu lub plastrach, który po kilkugodzinnym przenikaniu do

those with the regional form of SCC should be able to self-control their lymph nodes, as well.

Table 4 presents recommended follow-up methods for patients with history of SCC and subjected to long-term immunosuppression.

MERKEL-CELL CARCINOMA

Merkel-cell carcinoma (MCC) is a rare skin cancer characterised by an aggressive clinical course and demonstrating a high tendency for local recurrence and metastases to regional lymph nodes and remote organs [13, 14].

Although MCC morbidity remains relatively low, estimated at 0.25–0.32/100000 inhabitants a year, its gradual growth has been observed over last decades. Most commonly MCC develops in individuals over the age of 50 years, with the mean age of onset of 75 years [15]. Incidence significantly increases with age [16]. MCC is significantly more common in Caucasian population, twice as often in men than in women. The disease is the most commonly localised within the head and neck (approx. 48% of cases, particularly on the face), less commonly on extremities (approx. 35% of cases) and the trunk (less than 10% of cases) [13].

Risk factors

Although aetiology of MCC remains unclear, some significant progress was made in understanding its

tkanek ulega aktywacji pod wpływem promieniowania świetlnego o długości fali 610 nm.

Zastosowanie PDT w przypadku SCC *in situ* wiąże się z wyższym odsetkiem nawrotów, a trwały wskaźnik szacowanych całkowitych odpowiedzi mieści się w zakresie od 48% do 89% [2, 11, 12]. Duża rozbieżność zgłaszanych danych może być wynikiem różnic w technikach wykonania PDT. Analiza dostępnych danych z piśmiennictwa wskazuje, że MAL-PDT cechuje się wyższą skutecznością od 5-FU i kriochirurgii [2, 11].

Leczenie ogólne

Dowody potwierdzające skuteczność leczenia ogólnego klasycznymi cytostatykami w zaawansowanych postaciach SCC są ograniczone. Brakuje badań klinicznych III fazy, które potwierdziłyby skuteczność schematów opartych na cisplatinie, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z 5-FU, windezyną i interferonem. Dane dotyczące potencjalnej skuteczności klasycznych cytostatyków oraz inhibitorów EGFR w leczeniu przerzutów SCC wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych z udziałem większej grupy pacjentów z SCC w fazie rozsiewu [1, 2]. Trwają badania kliniczne nad skutecznością terapii z zastosowaniem przeciwciał anty-PD-1 (*programmed cell death protein-1*, receptor programowanej śmierci-1) u pacjentów z rozpoznaniem SCC o zaawansowaniu regionalnym i układowym (cemiplimab, pembrolizumab).

Table 4. Recommended follow-up methods for patients with history of SCC and subjected to long-term immunosuppression

Clinical case	Recommended follow-up		
	Year-round photoprotection	Self-control	Dermatological examination and dermoscopy
SCC – early form	X	X	Every 3–12 months for 2 years, then, every 6–12 months for another 3 years
Regionally advanced SCC	X	X	Every 1–3 months for the first year, every 2–4 months for the second year, every 4–6 months for another 3 years, then, every 6–12 months
SCC at the dissemination stage	X	X	Individualised procedure
Patient subject to chronic immunosuppression	X	X	Every 6–12 months, in case of a confirmed skin cancer, every 3–6 months

Tabela 4. Zalecane metody obserwacji pacjentów z SCC w wywiadzie oraz w trakcie przewlekłej immunosupresji

Przypadek kliniczny	Zalecana obserwacja		
	Całoroczna fotoprotekcja	Samokontrola	Badanie dermatologiczne i dermoskopowe
SCC – postać wczesna	X	X	Co 3–12 miesięcy przez 2 lata, następnie co 6–12 miesięcy przez kolejne 3 lata
SCC zaawansowany regionalnie	X	X	Co 1–3 miesiące przez pierwszy rok, co 2–4 miesiące w drugim roku, co 4–6 miesięcy przez kolejne 3 lata, następnie co 6–12 miesięcy
SCC w fazie rozsiewu	X	X	Postępowanie zindywidualizowane
Pacjent w trakcie przewlekłej immunosupresji	X	X	Co 6–12 miesięcy, w przypadku stwierdzenia raka skóry co 3–6 miesięcy

biology. There are three main factors of MCC development:

- 1) infection with Merkel-cell polyomavirus (MCPyV) – found in 80% of confirmed MCC cases,
- 2) exposure to ultraviolet radiation (UV),
- 3) immunosuppression and diseases associated with immunodeficiency – the use of immunosuppressants after an organ transplant, HIV infection, chronic lymphatic leukaemia, or history of malignancies.

Clinical presentation

Clinical presentation of MCC is often non-characteristic. Most common clinical manifestations of MCC are: cherry-red colour, shiny surface, sharp circumscription and nodular character of a lesion [17]. Merkel-cell carcinoma has often a form of a fast growing (over weeks or month) red-purple cohesive tumour, or hard skin infiltration with smooth surface. The lesion is usually painless and associated with no other complaints. Most commonly MCC is diagnosed based on a histopathological examination. The most common clinical attributes associated with primary forms of MCC are described with the acronym – AEIOU:

- A – Asymptomatic,
- E – Expanding rapidly – growing within less than 3 months,
- I – Immune suppressed,
- O – Older than 50;
- U – UV-exposed fair skin.

At least 3 of the above 5 attributes are present in 89% of patients with primary MCC [18].

Diagnostics

Considering highly variable clinical presentation, the diagnosis of MCC is rarely made before histopathological examination. Dermoscopic diagnostics may be helpful, but it is difficult because of presence of many dermoscopic attributes associated with other pink nodules. The following dermoscopic attributes of MCC are reported in literature: presence of irregular linear, tree-form vessels with poor focusing, milky-pink fields, white areas, non-structural areas and architecture disorders of the CASH algorithm (colour, architecture, symmetry, homogeneity) [17, 19].

A rapid growth of the lesion, suggesting its malignant character, constitutes a recommendation for excisional biopsy. Histopathological assessment with H&E staining has to be further confirmed with immunohistochemical staining: cytokeratin-20 (CK-20), thyroid transcription factor (TTF)-1, CD56, chromogranin A, synaptophysin, or neurofilament protein (NFE) [20, 21]. CK-20 is a particularly sensitive marker of MCC. Positive CK-20 staining is present in 89–100% of MCC cases [22].

Obserwacja po zakończonym leczeniu onkologicznym

Aktualnie nie ma jednoznacznego konsensusu dotyczącego częstości oraz całkowitego czasu obserwacji pacjentów, u których diagnozowano SCC. Pacjenci ze zmianami wysokiego ryzyka nawrotów po zakończonej terapii onkologicznej wymagają szczególnego, długotrwałego nadzoru.

Zalecana częstość monitorowania zależy od ryzyka nawrotu zmian. Szczególnie istotny jest okres pierwszych 2 lat po zakończonym leczeniu, dlatego pacjenci w tym czasie powinni być poddawani regularnym kontrolom dermatologicznym z badaniem dermoskopowym.

Każde podejrzenie wznowy bądź nowej zmiany powinno zostać zweryfikowane badaniem histopatologicznym. U pacjentów z regionalnie zaawansowaną chorobą wskazane jest również monitorowanie za pomocą badań obrazowych. Zaleca się również przeszkolenie pacjentów w regularnym samodzielnym badaniu skóry przynajmniej raz w miesiącu, a chorych, u których stwierdzono regionalną postać SCC, również w samodzielnym badaniu węzłów chłonnych.

W tabeli 4 przedstawiono zalecane metody obserwacji pacjentów z SCC w wywiadzie oraz w trakcie przewlekłej immunosupresji.

RAK Z KOMÓREK MERKLA

Rak z komórek Merkla (*Merkel-cell carcinoma* – MCC) jest rzadkim rakiem skóry o agresywnym przebiegu klinicznym z dużą skłonnością do miejscowych nawrotów oraz tworzenia przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i narządów odległych [13, 14].

Chociaż liczba zachorowań na MCC jest nadal stosunkowo niska, szacuje się ją na 0,25–0,32/100 000 mieszkańców rocznie, w ostatnich kilku dekadach obserwuje się stopniowy wzrost zapadalności. Rak z komórek Merkla najczęściej występuje u osób po 50. roku życia, średnio w wieku 75 lat [15]. Częstość zachorowań istotnie wzrasta z wiekiem [16]. Rak ten zdecydowanie częściej występuje u ludzi rasy białej, 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Najczęstszą lokalizacją zmian jest głowa i szyja (ok. 48% przypadków, zwłaszcza twarz), zdecydowanie rzadziej kończyny (ok. 35% przypadków) i tułów (mniej niż 10% przypadków) [13].

Czynniki ryzyka

Chociaż etiologia MCC nadal nie jest poznana, to w ciągu ostatnich lat nastąpił istotny postęp w rozumieniu jego biologii. Wyróżnia się trzy główne czynniki ryzyka rozwoju MCC:

- 1) zakażenie wirusem polioma (poliomawirus raka z komórek Merkla, *Merkel-cell polyomavirus* – MCPyV) – stwierdzany w 80% przypadków rozpoznań MCC,

If MCC is diagnosed, imaging diagnostics is recommended to determine the advancement stage of the primary lesion (X-ray, CT, MRI, depending on individual indications).

Clinical staging

Currently, the broadly used and recommended by most institutions, including the NCCN, is the MCC stage assessment system proposed by AJCC. It is based on typical TNM criteria (table 5).

Prognosis

Although clinical staging and presence of metastases are the best correlated with survival, it was also

- 2) ekspozycję na działanie promieniowania ultrafioletowego (*ultraviolet* – UV),
- 3) immunosupresję i choroby przebiegające z upośledzeniem odporności – stosowanie leków immunosupresyjnych po przeszczepie narządów, zakażenie wirusem HIV, przewlekła białaczka limfatyczna lub wcześniejsze nowotwory złośliwe.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny MCC jest często niecharakterystyczny. Do najczęściej występujących cech klinicznych MCC zalicza się barwę wiśniowoczerwoną, lśniąca powierzchnię, ostre odgraniczenie oraz guzkowy charakter zmiany [17]. Guz MCC najczęściej

Table 5. MCC staging classification (based on AJCC 2017) [9]

Primary tumour (T)			
Tx	Primary tumour, assessment impossible		
T0	No primary tumour (e.g. nodular metastases with unknown primary focus)		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1	Maximum tumour diameter of 2 cm		
T2	Tumour diameter larger than 2 cm and up to 5 cm (inclusive)		
T3	Maximum tumour diameter over 5 cm		
T4	Tumour infiltration on bones, muscles, fascia or cartilage		
Regional lymph nodes (N)			
Nx	Regional lymph nodes beyond a possible assessment		
N0	No metastases to regional lymph nodes		
N1	Metastases to a regional lymph node/lymph nodes		
	N1a(sn)	Micro-metastases (detected in biopsy of a sentinel node)	
	N1a	Clinically non-palpable metastasis confirmed by lymphadenectomy	
	N1b	Macro-metastases (detected in a clinical examination or radiographically) confirmed in microscopic examination	
N2	Metastases <i>in transit</i> with no metastases to lymph nodes		
N3	Metastases <i>in transit</i> with metastases to lymph nodes		
M parameters (remote metastases)			
M0	No metastases		
M1	Present metastases to remote organs (other than regional lymph nodes)		
	M1a	Metastases to skin, subcutaneous tissue, lymph nodes	
	M1b	Metastases to lungs	
	M1c	Other localisations of metastases	
Cancer advancement stages			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T2-T3	N0	M0
Stage IIB	T4	N0	M0
Stage IIIA	T0	N1b	M0
Stage IIIB	Any T	N1a(sn) or N1b	M0
Stage IIIC	Any T	N1b-N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

demonstrated that size of the primary lesion was one of the most important factors affecting prognosis of patients with confirmed MCC. Ten-year total survival for lesions with diameter smaller than or equal to 2 cm is 61%, whereas survival for tumours bigger than 2 cm is only 39.6%.

Therapeutic methods

Surgical excision of neoplastic tissue is the superior goal of therapy in patients with local or regional MCC (stages I and II – N0, M0). In case of absence of metastases to regional lymph nodes confirmed by imaging diagnostics, a broad excision of the surgical scar is recommended, with 1–2 cm margin of heal-

ma postać szybko rosnącego (w ciągu kilku tygodni lub miesięcy) czerwono-fioletowego guza o spoistej konsystencji lub twardego nacieku skóry o gładkiej powierzchni. Zmiana jest zazwyczaj niebolesna, bez towarzyszących innych dolegliwości. Rozpoznanie MCC zwykle ustala się za pomocą badania histopatologicznego. Najczęstsze cechy kliniczne związane z pierwotnymi postaciami MCC obejmuje akronim AEIOU:

- A – *asymptomatic* – bez dolegliwości,
- E – *expanding rapidly* – gwałtownie rosnący, krócej niż 3 miesiące,
- I – *immune suppressed* – u pacjentów z obniżoną odpornością,

Tabela 5. Ocena stopnia zaawansowania raka z komórek Merkla (na podstawie AJCC z 2017 roku) [9]

Guz pierwotny (T)			
Tx	Pierwotny guz bez możliwości oceny		
T0	Bez obecności pierwotnego guza (np. przerzuty węzłowe o nieznanym ognisku pierwotnym)		
Tis	Rak <i>in situ</i>		
T1	Maksymalna średnica guza do 2 cm		
T2	Średnica guza w przedziale powyżej 2 cm i do 5 cm włącznie		
T3	Maksymalna średnica guza ponad 5 cm		
T4	Naciek nowotworu na kości, mięśnie, powięzi lub chrząstkę		
Regionalne węzły chłonne (N)			
Nx	Regionalne węzły chłonne poza możliwością oceny		
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych		
N1	Przerzuty do węzła lub węzłów regionalnych		
	N1a(sn)	Mikroprzerzuty (wykryte w biopsji węzła wartowniczego)	
	N1a	Klinicznie niewyczuwalny przerzut stwierdzony w limfadenektomii	
	N1b	Makroprzerzuty (wykryte w badaniu klinicznym lub radiologicznym) potwierdzone mikroskopowo	
N2	Przerzuty <i>in transit</i> bez przerzutów do węzłów chłonnych		
N3	Przerzuty <i>in transit</i> z przerzutami do węzłów chłonnych		
Cecha M (przerzuty odległe)			
M0	Brak przerzutów		
M1	Obecne przerzuty do odległych narządów (inne niż do regionalnych węzłów chłonnych)		
	M1a	Przerzuty do skóry, tkanki podskórnej, węzłów chłonnych	
	M1b	Przerzuty do płuc	
	M1c	Pozostałe lokalizacje przerzutów	
Stopnie zaawansowania choroby nowotworowej			
Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień I	T1	N0	M0
Stopień IIA	T2-T3	N0	M0
Stopień IIB	T4	N0	M0
Stopień IIIA	T0	N1b	M0
Stopień IIIB	Każde T	N1a(sn) lub N1b	M0
Stopień IIIC	Każde T	N1b-N3	M0
Stopień IV	Każde T	Każde N	M1

thy tissue, and possibly with a subsequent biopsy of a sentinel node (sentinel lymph node biopsy – SLNB) combined with optional adjuvant radiotherapy, if attributes of a high risk of recurrence of the primary focus are present [13].

Sentinel lymph node biopsy is very important for the final assessment of the advancement stage, as presence of micro-metastases to regional lymph nodes is found in 1/3 of patients with early forms of MCC [23]. Presence of metastases to regional lymph nodes (stage III – presence of the N parameter) constitutes an indication for lymphadenectomy. Retrospective studies indicate that application of a local adjuvant radiotherapy following the radical excision of tumour reduces the risk of local and regional recurrence and increases total survival of patients subjected to lymphadenectomy [24].

Presence of the M parameter indicates advancement of the disease (stage IV). In principle, treatment of MCC at the dissemination stage is of palliative character. Although MCC is considered a chemo-sensitive tumour, there are no objective data confirming the effect of the therapy with classical cytostatics on total survival. Majority of classical therapies are multi-drug approaches based on cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, or etoposide. However, regardless cytostatics applied, therapeutic response is short, and majority of patients have recurrences within 8 months [25].

Recent studies demonstrated safety and efficacy of avelumab (anti-PD-1 antibody) in the group of patients previously treated for metastatic MCC until progression or unacceptable toxicity [26]. After over 10 months of follow-up, the response rate was 31.8%, including 20 partial responses and 8 complete responses. Treatment-associated adverse effects were observed in 70% of patients, mostly grade I and II, and mostly associated with fatigue. Long-term results of that study confirm effectiveness of avelumab within over 2-year follow-up period – median of total survival time was 12.9 months [27]. Preliminary results of studies on efficacy of therapies with other anti-PD-L1 antibodies – pembrolizumab, nivolumab – are also promising.

Current world recommendations suggest anti-PD-1, anti-PD-L1 antibodies as the therapy of choice in advanced forms of MCC. Therapy with classical cytostatics in case of that diagnosis is recommended only if immunotherapy is contraindicated, or if a patient had recurrence or progression during immunotherapy. From September 1, 2018, an access program is available in Poland that allows the inclusion of avelumab therapy as the second line treatment for patients with advanced MCC who have progressed after the therapy with classical cytostatics.

– O – *older than 50* – u pacjentów powyżej 50. roku życia,
– U – *UV-exposed fair skin* – na jasnej skórze intensywnie ekspozowanej na promieniowanie UV.

U 89% pacjentów z pierwotnym MCC występują przynajmniej 3 z 5 wymienionych cech [18].

Diagnostyka

Ze względu na bardzo różnorodny obraz kliniczny rozpoznanie MCC rzadko ustala się przed badaniem histopatologicznym. Diagnostyka dermoskopowa może być pomocna, ale nastręcza wiele trudności z powodu obecności struktur dermoskopowych opisywanych w innych różowych guzkach. Do przytaczanych w piśmiennictwie cech dermoskopowych MCC zalicza się obecność nieregularnych naczyń linijnych, drzewkowatych, polimorficznych, wykazujących słabe zogniskowanie, mleczno-różowe pola, białe obszary, obszary bezzstrukturalne oraz zaburzenie architektoniki zmiany wg algorytmu CASH (*colour* – kolor, *architecture* – architektonika, *symmetry* – symetria, *homogeneity* – jednorodność) [17, 19].

Gwałtowny wzrost zmiany sugerujący złośliwy charakter guza jest wskazaniem do wykonania biopsji wycinającej. Ocena histopatologiczna z zastosowaniem barwienia hematoksyliną i eozyną wymaga dalszego potwierdzenia barwieniami immunohistochemicznymi, takimi jak cytokeratyna 20 (CK-20), czynnik transkrypcyjny tarczycy (TTF) 1, CD56, chromogranina A, synaptofizyna i białko neurofilamentowe (NFE) [20, 21]. CK-20 jest szczególnie czułym markerem MCC. Pozytywne barwienie CK-20 występuje w 89–100% przypadków MCC [22].

W razie stwierdzenia MCC wskazane jest wykonanie badań obrazowych niezbędnych do określenia stopnia zaawansowania pierwotnego guza (RTG, TK, RM – w zależności od indywidualnych wskazań).

Stopnie zaawansowania klinicznego

Aktualnie szeroko stosowany i zalecany przez większość instytucji, w tym NCCN, jest system oceny stopnia zaawansowania MCC zaproponowany przez AJCC. Opiera się on na typowych kryteriach TNM (tab. 5).

Rokowanie

Chociaż stopień zaawansowania klinicznego i obecność przerzutów najlepiej koreluje z przeżyciem, wykazano, że wielkość zmiany pierwotnej jest również jednym z najistotniejszych czynników wpływających na rokowanie pacjentów z rozpoznaniem MCC. Dziesięcioletnie całkowite przeżycie dla zmian mniejszych lub równych 2 cm wynosi 61%, natomiast przeżywalność dla guzów większych niż 2 cm zaledwie 39,6%.

Follow-up

The necessity of thorough skin monitoring has to be taken into account, as patients are at higher risk of development of other malignant skin cancers, including melanoma. Routine positron emission tomography-computed tomography should be considered for identification and quantitative assessment of metastases, particularly in respect to involvement of bones. Recurrence is associated with unfavourable prognosis.

CONCLUSIONS

The final assessment of the usefulness of a particular method of treatment of skin cancer should be made by the physician in consultation with the patient, taking into account all circumstances starting from the patient's general condition, co-morbidities, location of a lesion and in particular its potential effectiveness and its safety profile. Co-morbidities may justify the choice of a therapeutic option, that - although demonstrating a lower long-term cure index - may be the most appropriate in the given clinical situation, and in respect to maintenance of the patient's quality of life. This study does not constitute a PTD's recommendations for any particular medicinal product, medical device or manufacturer. Therapeutic methods presented here constitute general recommendations only.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

Metody leczenia

U pacjentów z rozpoznaniem MCC o zaawansowaniu lokoregionalnym (stopień I i II - N0, M0) nadrzędnym celem postępowania jest chirurgiczne usunięcie tkanek nowotworowych. W przypadku niestwierdzenia w badaniach obrazowych przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych zaleca się szerokie wycięcie blizny pooperacyjnej z zachowaniem 1-2-centymetrowego marginesu z ewentualną następczą biopsją węzła wartowniczego (*sentinel lymph node biopsy* - SLNB) skojarzone z opcjonalną radioterapią adiuwantową w przypadku cech wysokiego ryzyka ogniska pierwotnego [13].

Wykonanie SLNB jest bardzo istotne w ostatecznej ocenie stopnia zaawansowania choroby, gdyż u 1/3 pacjentów z wczesnymi postaciami MCC stwierdza się obecność mikroprzerzutów do regionalnych węzłów chłonnych [23]. Stwierdzenie przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (stopień III - obecność cechy N) jest wskazaniem do wykonania limfadenektomii. Badania retrospektywne dowodzą, że zastosowanie miejscowej radioterapii uzupełniającej po całkowitym wycięciu zmniejsza ryzyko nawrotów lokoregionalnych i zwiększa przeżycia całkowite u pacjentów po przebytej limfadenektomii [24].

Obecność cechy M świadczy o zaawansowaniu choroby (stopień IV). Leczenie MCC w fazie rozszewienia z założenia ma charakter paliatywny. Choć MCC uważany jest za nowotwór chemiowrażliwy, brakuje obiektywnych danych potwierdzających wpływ terapii klasycznymi cytostatykami na przeżycie całkowite. Większość klasycznych terapii obejmuje wielolekowe schematy oparte na cisplatinie, cyklofosfamidzie, dokсорubicynie, winkrystynie i etopozydzie. Niezależnie jednak od stosowanych cytostatyków trwałość odpowiedzi jest krótka, a u większości pacjentów dochodzi do nawrotu w ciągu 8 miesięcy [25].

Wyniki ostatnich badań wykazały bezpieczeństwo oraz skuteczność awelumabu (przeciwciała anty-PD-1) u pacjentów wcześniej leczonych z powodu przerzutowego MCC do momentu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności terapii [26]. Po ponad 10 miesiącach obserwacji wskaźnik odpowiedzi wynosił 31,8%, w tym 20 odpowiedzi częściowych, 8 odpowiedzi całkowitych. U 70% pacjentów wystąpiły objawy niepożądane związane z leczeniem, głównie w I i II stopniu, przede wszystkim zmęczenie. Długoterminowe wyniki tego badania potwierdzają skuteczność awelumabu po dłuższym, ponad 2-letnim czasie obserwacji - mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 12,9 miesiąca [27]. Wstępne wyniki badań nad skutecznością terapii z zastosowaniem innych przeciwciał anty-PD-L1 - pembrolizumabu, niwolumabu - są również bardzo obiecujące.

Aktualne światowe rekomendacje zalecają stosowanie przeciwciał anty-PD-1 i anty-PD-L1 jako terapii

z wyboru w leczeniu zaawansowanych postaci MCC. Stosowanie klasycznych cytostatyków w tym rozpoznaniu zaleca się wyłącznie w przypadkach, gdy pacjent ma przeciwwskazania do immunoterapii lub doświadczył nawrotu lub progresji w trakcie jej stosowania. Od 1 września 2018 roku w Polsce dostępny jest program umożliwiający włączanie do terapii awelumabem w II linii leczenia chorych z zaawansowaną postacią MCC, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu klasycznych cytostatyków.

Obserwacja po leczeniu

Zawsze należy pamiętać o konieczności dokładnego monitorowania skóry, gdyż pacjenci są bardziej narażeni na rozwój innych nowotworów złośliwych skóry, w tym czerniaka. U pacjentów z wysokim ryzykiem choroby należy rozważyć rutynowe wykonanie badania metodą pozytonowej tomografii komputerowej w celu identyfikacji i oceny ilościowej przerzutów, szczególnie pod kątem zajęcia kości. Obecność wznowy wiąże się z niekorzystnym rokowaniem.

PODSUMOWANIE

Ostateczną ocenę przydatności konkretnej metody leczenia raków skóry powinien przeprowadzić lekarz w porozumieniu z pacjentem przy uwzględnieniu wszystkich okoliczności, takich jak stan ogólny chorego, choroby towarzyszące, lokalizacja zmiany, a także potencjalna skuteczność terapii oraz profil jej bezpieczeństwa. Schorzenia współistniejące mogą uzasadniać wybór opcji terapeutycznej cechującej się niższym wskaźnikiem długoterminowego wyleczenia, ale w konkretnej sytuacji klinicznej najbardziej odpowiedniej w odniesieniu do zachowania jakości życia chorego. Niniejsze opracowanie nie stanowi rekomendacji PTD dla żadnego konkretnego produktu leczniczego, wyrobu medycznego lub producenta. Przedstawione w tym artykule metody leczenia są jedynie zaleceniami o charakterze ogólnym.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. **Work Group; Invited Reviewers, Kim J.Y.S., Kozlow J.H., Mittal B., Moyer J., Olencki T., Rodgers P.:** Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018, 78, 560-578.
2. **Bichakjian C., Olencki T., Aasi S., Alam M., Andersen J., Blitzbau R., et al.:** Squamous Cell Skin Cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016, 14, 574-597.
3. **Rutkowski P., Owczarek W., Nejc D., Jeziorski A., Wysocki W.M., Słowińska M., et al.:** Skin carcinomas. *Oncol Clin Pract* 2018, 14, 129-147.
4. **Crowson A.N., Magro C.M., Mihm M.C.:** Squamous cell carcinoma and its precursors. In: A.N. Crowson, C. Magro, M.C. Mihm Jr (eds.). *Biopsy Interpretation of the Skin: Primary Non-Lymphoid Cutaneous Neoplasia*. Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, 2010, 288-339.

5. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, Bondino S, Rosendahl C, Cavicchini S, et al.: Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol* 2012, 66, 589-597.
6. Manfredini M, Longo C, Ferrari B, Piana S, Benati E, Casari A, et al.: Dermoscopic and reflectance confocal microscopy features of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, 1828-1833.
7. Cameron A, Rosendahl C, Tschandl P, Riedl E, Kittler H.: Dermatoscopy of pigmented Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62, 597-604.
8. Lallas A, Pyne J, Kyrgidis A, Andreani S, Argenziano G, Cavaller A, et al.: The clinical and dermoscopic features of invasive cutaneous squamous cell carcinoma depend on the histopathological grade of differentiation. *Br J Dermatol* 2015, 172, 1308-1315.
9. Bichakjian C.K., Nghiem P., Johnson T., Wright C.L., Sober A.J.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edn. Springer, Switzerland, 2017.
10. Morton C, Horn M, Leman J, Tack B, Bedane C, Tjioe M, et al.: Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol* 2006, 142, 729-735.
11. Salim A, Leman J.A., McColl J.H., Chapman R., Morton C.A.: Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2003, 148, 539-543.
12. Zaar O, Fouglerberg J, Hermansson A, Gillstedt M, Wennberg-Larkö A.M., Paoli J.: Effectiveness of photodynamic therapy in Bowen's disease: a retrospective observational study in 423 lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, 1289-1294.
13. Bichakjian C., Olencki T., Aasi S., Alam M., Andersen J., Blitzblau R., et al.: *Merkel Cell Skin Cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. wersja 1.2018. www.nccn.org (2018)
14. Lemos B.D., Storer B.E., Iyer J.G., Phillips J.L., Bichakjian C.K., Fang L.C., et al.: Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol* 2010, 63, 751-761.
15. Banks P.D., Sandhu S., Gyorki D.E., Johnston M.L., Rischin D.: Recent insights and advances in the management of Merkel cell carcinoma. *J Oncol Pract* 2016, 12, 637-646.
16. Schadendorf D., Lebbé C., Zur Hausen A., Avril M.F., Hariharan S., Bharmal M., et al.: Merkel cell carcinoma: epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer* 2017, 71, 53-69.
17. Jalilian C., Chamberlain J.U., Haskett M., Rosendahl C., Goh M., Beck H., et al.: Clinical and dermoscopic characteristics of Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2013, 169, 294-297.
18. Heath M., Jaimes N., Lemos B., Mostaghimi A., Wang L.C., Peñas P.F., et al.: Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 375-381.
19. Harting M., Ludgate M., Fullen D., Johnson T., Bichakjian C.H.: Dermatoscopic vascular patterns in cutaneous Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2012, 66, 923-927.
20. Kotteas E.A., Pavlidis N.: Neuroendocrine Merkel cell nodal carcinoma of unknown primary site: management and outcomes of a rare entity. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015, 94, 116-121.
21. Johansson L., Tennvall J., Akerman M.: Immunohistochemical examination of 25 cases of Merkel cell carcinoma: a comparison with small cell carcinoma of the lung and oesophagus, and a review of the literature. *APMIS* 1990, 98, 741-752.
22. Scott M.P., Helm K.F.: Cytokeratin 20: a marker for diagnosing Merkel cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1999, 21, 16-20.
23. Wong S.Q., Waldeck K., Vergara I.A., Schröder J., Madore J., Wilmott J.S., et al.: UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. *Cancer Res* 2015, 75, 5228-5234.
24. Koljonen V., Kukko H., Tukiainen E., Böhling T., Sankila R., Pukkala E., et al.: Post-transplant Merkel cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2016, 96, 442-447.
25. Nghiem P., Kaufman H.L., Bharmal M., Mahnke L., Phatak H., Becker J.C.: Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol* 2017, 13, 1263-1279.
26. Kaufman H.L., Russell J., Hamid O., Bhatia S., Terheyden P., D'Angelo S.P., et al.: Avelumab in patients with chemotherapy - refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016, 17, 1374-1385.
27. Nghiem P., Bhatia S., Brohl A.S., Hamid O., Mehnert J.M., Terheyden P., et al.: Two-year efficacy and safety update from JAVELIN Merkel 200 part A: a registrational study of avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy. *J Clin Oncol* 2018, 36, 9507.

Received: 14.01.2019

Accepted: 30.01.2019

Otrzymano: 14.01.2019 r.

Zaakceptowano: 30.01.2019 r.

How to cite this article

Lesiak A., Czuwara J., Kamińska-Winciorek G., Kiprian D., Maj J., Owczarek W., Placek W., Rudnicka L., Rutkowski P., Sobjanek M., Sokołowska-Wojdyło M., Szepietowski J., Zegarska B., Zegarski W.: Squamous cell carcinoma and Merkel-cell carcinoma. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106, 127-149. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.85573>.