

TDD2DDDDSDVRRRZJR6ńą

DDZRWPMVRZJRRJIR6

	PDDVJRD	PDDZVRJRD
Lokalizacja i rozmiar	Obszar L < 20 mm Obszar M < 10 mm	Obszar L > 20 mm i 40 mm Obszar M dowolny wymiar Obszar H
Brzezi zmiany	Dobrze, ostro odgraniczone	Granice nieostre
Guz pierwotny/nawrotowy	Pierwotny	Nawrotowy
Immunosupresja	Nie	Tak
Wcześniejsza radioterapia lub przewlekły proces zapalny w obrębie guza	Nie	Tak
Szybki wzrost guza	Nie	Tak
Objawy neurologiczne	Nie	Tak
Stopień histologicznego zróżnicowania	Dobrze/średnio zróżnicowany G1, G2	Nisko zróżnicowany G3
Grubość guza	< 2 mm I–III poziom wg Clarka	2 mm IV–V poziom wg Clarka
Naciekanie nerwów oraz naczyń	Nie	Tak
Typ histopatologiczny	<i>Metatypicus</i> <i>Verrucosus</i> <i>Fusiformis</i> <i>Mixtus</i>	<i>Acantholiticus</i> <i>Desmoplasticus</i> <i>Adenoidalis, adenoidosquamousus</i> <i>Mucosoadenoidalis</i> <i>Fusiformis</i> (po radioterapii)

Obszar L — tułów i kończyny, z wyłączeniem przedniej powierzchni podudzia, rąk, stóp, kostek i paznokci; obszar M — policzki, czoło, skóra owłosiona głowy, szyja, przednia powierzchnia podudzia; obszar H — głowa i szyja, z wyłączeniem obszaru M, okolic płciowych, ręce i stopy

Tabela 5. Ocena ryzyka dla raka podstawnomórkowego (BCC) [1, 22]

Czynniki ryzyka nawrotu BCC		
	Zmiana niskiego ryzyka	Zmiana wysokiego ryzyka
Lokalizacja i rozmiar	Obszar L < 20 mm Obszar M < 10 mm	Obszar L ≥ 20 mm Obszar M dowolny wymiar Obszar H dowolny wymiar
Brzezi zmiany	Dobrze, ostro odgraniczone	Granice nieostre
Guz pierwotny/nawrotowy	Pierwotny	Nawrotowy
Immunosupresja	Nie	Tak
Wcześniejsza radioterapia	Nie	Tak
Typ histopatologiczny	Guzkowy (<i>nodular</i>) Powierzchnowy (<i>superficial</i>) Barwnikowy (<i>pigmented</i>) Lejkowo-torbielowaty (<i>infundibulocystic</i>) Włóknisto-nabłonkowy (<i>fibroepitelia</i>)	Rak podstawno-płaskonabłonkowy (<i>basosquamous carcinoma</i>) Włókniejący/twardzinopodobny (<i>sclerosing/morphoic</i>) Naciekający (<i>infiltrative</i>) Z różnicowaniem mięsakovym (<i>with sarcomatoid differentiation</i>) Mikroguzkowy (<i>micronodular</i>)
Naciekanie okołonerwowe	Nie	Tak

Obszar L — tułów i kończyny, z wyłączeniem przedniej powierzchni podudzia, rąk, stóp, kostek i paznokci; obszar M — policzki, czoło, skóra owłosiona głowy, szyja, przednia powierzchnia podudzia; obszar H — głowa i szyja, z wyłączeniem obszaru M, okolic płciowych, ręce i stopy

- stanem sprawności układu odpornościowego pacjenta;
- indywidualnymi preferencjami pacjenta.

Na rycinie 1 przedstawiono schemat zalecanego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku podejrzenia raka skóry.

Postępowanie chirurgiczne często jest najszybszą oraz najskuteczniejszą metodą prowadzącą do wyle-

czenia, jednak wybierając strategię działania, należy uwzględnić między innymi zaawansowany wiek chorego i liczne obciążenia internistyczne, aspekt psychologiczny oraz estetyczny. Dlatego w niektórych przypadkach dopuszczalne jest zastosowanie alternatywnych wobec wycięcia metod leczenia (w szczególności w przypadku raków o niskim ryzyku nawrotu) (III, 2B). Wyróżnia się następujące metody leczenia:

Tabela 6 A. Klasyfikacja stopni zaawansowania TNM raka skóry (2018 r.)

Cecha T (zmiana pierwotna)

Tx	Brak możliwości oceny
T0	Bez cech zmiany pierwotnej
Tis	Rak <i>in situ</i> (przedinwazyjny)
T1	Nowotwór o największym wymiarze ≤ 2 cm
T2	Nowotwór o największym wymiarze > 2 cm i ≤ 4 cm
T3	Nowotwór o największym wymiarze ≥ 4 cm z naciekaniami: powierzchownym kości, okołonerwowym, głębokim [#]
T4	
T4a	Nowotwór makroskopowo nacieka warstwę korową lub szpik kostny
T4b	Nowotwór nacieka szkielet osiowy, w tym podstawę czaszki i/lub otwory międzykręgowe, wnikając do przestrzeni zewnątrzoponowej

[#]naciekanie głębokie jest definiowane jako naciekanie podskórnej tkanki tłuszczowej lub > 6 mm (mierzone od warstwy ziarnistej niezmięzionego naskórka do podstawy guza); naciekanie przestrzeni okołonerwowych w stadium T3 jest definiowane jako kliniczne lub radiologiczne zajęcie nerwów poza przekroczeniem podstawy czaszki

Cecha N (regionalne węzły chłonne)

Nx	Brak możliwości oceny
N0	Bez przerzutów do węzłów chłonnych
N1	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego po tej samej stronie, co ognisko pierwotne, wielkość węzła ≤ 3 cm w największym wymiarze
N2	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego po tej samej stronie, co ognisko pierwotne, o największym wymiarze > 3 cm, ale ≤ 6 cm; lub mnogie przerzuty do węzłów chłonnych po tej samej stronie, co ognisko pierwotne, o największym wymiarze ≤ 6 cm
N3	Przerzut do węzła chłonnego o największym wymiarze > 6 cm

Cecha M (przerzuty odległe)

M0	Bez przerzutów
M1	Obecne przerzuty

Stopnie zaawansowania choroby nowotworowej

Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień I	T1	N0	M0
Stopień II	T2	N0	M0
Stopień III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stopień IVA	T1	N2, N3	M0
	T2	N2, N3	M0
	T3	N2, N3	M0
	lub T4	Każdy N	M0
Stopień IVB	Każdy T	Każdy N	M1

Klasyfikacja TNM raków skóry regionu głowy i szyi (wersja z 2018 r.)

Cecha T (zmiana pierwotna)

Tx	Brak możliwości oceny
T0	Bez cech zmiany pierwotnej
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Nowotwór o największym wymiarze < 2 cm

→

Tabela 6 A cd. Klasyfikacja stopni zaawansowania TNM raka skóry (2018 r.)

T2	Nowotwór o największym wymiarze ≥ 2 cm i < 4 cm
T3	Nowotwór o największym wymiarze ≥ 4 cm z naciekiem: powierzchownym kości lub okołonerwowym lub głębokim [#]
T4	
T4a	Nowotwór makroskopowo nacieka warstwę korową kości lub szpik kostny
T4b	Nowotwór nacieka szkielet osiowy, w tym podstawę czaszki i/lub otwory międzykręgowe, wnikając do przestrzeni zewnątrzoponowej

[#]naciekanie głębokie jest definiowane jako naciekanie podskórnej tkanki tłuszczowej lub > 6 mm (mierzone od warstwy ziarnistej niezmięzionego naskórka do podstawy guza); naciekanie przestrzeni okołonerwowych w stadium T3 jest definiowane jako kliniczne lub radiologiczne zajęcie nerwów poza przekroczeniem podstawy czaszki

Cecha N (regionalne węzły chłonne)

Nx	Brak możliwości oceny
N0	Bez przerzutów do węzłów chłonnych
N1	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego po tej samej stronie, co ognisko pierwotne; wielkość węzła ≤ 3 cm w największym wymiarze bez naciekania poza torebkę węzła
N2	
N2a	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego po tej samej stronie, co ognisko pierwotne; wielkość węzła > 3 cm, ale ≤ 6 cm i bez naciekania poza torebkę węzła
N2b	Mnogie przerzuty do węzłów chłonnych po tej samej stronie, co ognisko pierwotne, o największym wymiarze ≤ 6 cm i bez naciekania poza torebkę węzła
N2c	Przerzuty obustronne lub przerzuty po przeciwnej stronie ogniska pierwotnego, o największym wymiarze ≤ 6 cm i bez naciekania poza torebkę węzła, jednak węzły chłonne nie większe niż 6 cm i bez naciekania poza torebkę węzła
N3	
N3a	Przerzut do węzła chłonnego o wielkości > 6 cm w największym wymiarze i bez naciekania poza torebkę węzła
N3b	Przerzut do jednego lub wielu węzłów chłonnych z klinicznym naciekiem poza torebkę węzła (naciekanie przylegającej skóry lub tkanki poskórnej z przylegającym mięśniem lub zajęcie nerwów)

Dodatkowo można zastosować oznaczenie U lub L dla, odpowiednio, przerzutów powyżej lub poniżej dolnego brzegu chrząstki pierścieniowatej

Cecha M (przerzuty odległe)

M0	Bez przerzutów
M1	Obecne przerzuty

Stopnie zaawansowania choroby nowotworowej

Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień I	T1	N0	M0
Stopień II	T2	N0	M0
Stopień III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stopień IVA	T1	N2, N3	M0
	T2	N2, N3	M0
	T3	N2, N3	M0
	lub T4	Każdy N	M0
Stopień IVB	Każdy T	Każdy N	M1

→

Tabela 6 B. Klasyfikacja AJCC stopni zaawansowania raka skóry (2009 r.)

Cecha T (zmiana pierwotna)*

Tx	Brak możliwości oceny
T0	Bez cech zmiany pierwotnej
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Nowotwór o największym wymiarze ≤ 2 cm z < 2 czynnikami wysokiego ryzyka [#]
T2	Nowotwór o największym wymiarze > 2 cm lub nowotwór o każdym wymiarze ≥ 2 czynnikami wysokiego ryzyka [#]
T3	Nowotwór z naciekaniem szczęki, żuchwy, oczodołu lub kości skroniowej
T4	Nowotwór z naciekaniem szkieletu lub okołonerwowe nacieki na podstawę czaszki

*Nie dotyczy klinicznej postaci raka kolczystokomórkowego powieki; [#]czynniki wysokiego ryzyka zmiany pierwotnej (cecha T)

Czynniki wysokiego ryzyka

Głębokość nacieku zmiany pierwotnej	> 2 mm Poziom nacieku wg Clarka $\geq IV$ Nacieki przestrzeni okołonerwowych
Lokalizacja zmiany	Małżowina uszna Czerwień wargowa Warga niepokryta włosami
Zróżnicowanie	Źle 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 splotwie po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła ≤ 3 cm w największym wymiarze
N2	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego położonego w splotwie 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 splotwie 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

Cecha M (przerzuty odległe)

M0	Bez przerzutów
M1	Obecne przerzuty

Stopnie zaawansowania choroby nowotworowej

Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień I	T1	N0	M0
Stopień II	T2	N0	M0
Stopień III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0

→

Tabela 6 B cd. Klasyfikacja AJCC stopni zaawansowania raka skóry (2009 r.)

Stopień IV	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T każdy	N3	M0
	T4	N każdy	M0
	T każdy	N każdy	M1

Histologiczne stopnie złośliwości (G)

Gx	Nie może być oceniony
G1	Dobrze zróżnicowany
G2	Średnio zróżnicowany
G3	Źle zróżnicowany
G4	Niezróżnicowany

- powierzchniowe: 5-fluorouracyl, imikwimod (modulator odpowiedzi immunologicznej stosowany miejscowo przez okres 6–8 tygodni, w celu uzyskania długofalowej remisji leczenie może zostać wydłużone do 12–16 tygodni. Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w zastosowaniu imikwimodu), diklofenak sodowy (jedynie w w rogowaceniu słonecznym), terapia fotodynamiczna;
- miejscowe:
 - bez możliwości oceny marginesów leczenia: laseroterapia, krioterapia, elektrokoagulacja, radioterapia,
 - z oceną marginesów leczenia: radykalne wycięcie chirurgiczne (ewentualnie chirurgia mikrograficzna wg Mohsa).

Należy podkreślić, że nadal brakuje dobrych jakościowo, porównawczych badań dotyczących różnych metod leczenia raków skóry. Większość publikacji dotyczy zmian w lokalizacji, która wiąże się z niskim ryzykiem nawrotów/inwazyjności. W przypadku raka skóry (z wyjątkiem zmian nieoperacyjnych) „złotym standardem” pozostaje nadal leczenie chirurgiczne (III, 1) [1–13, 23].

Leczenie raka skóry — leczenie podstawowe**Wycięcie z oceną histologiczną marginesów chirurgicznych**

Jest to najczęściej stosowana metoda leczenia raka skóry (zarówno w przypadku wysokiego, jak i niskiego ryzyka nawrotu).

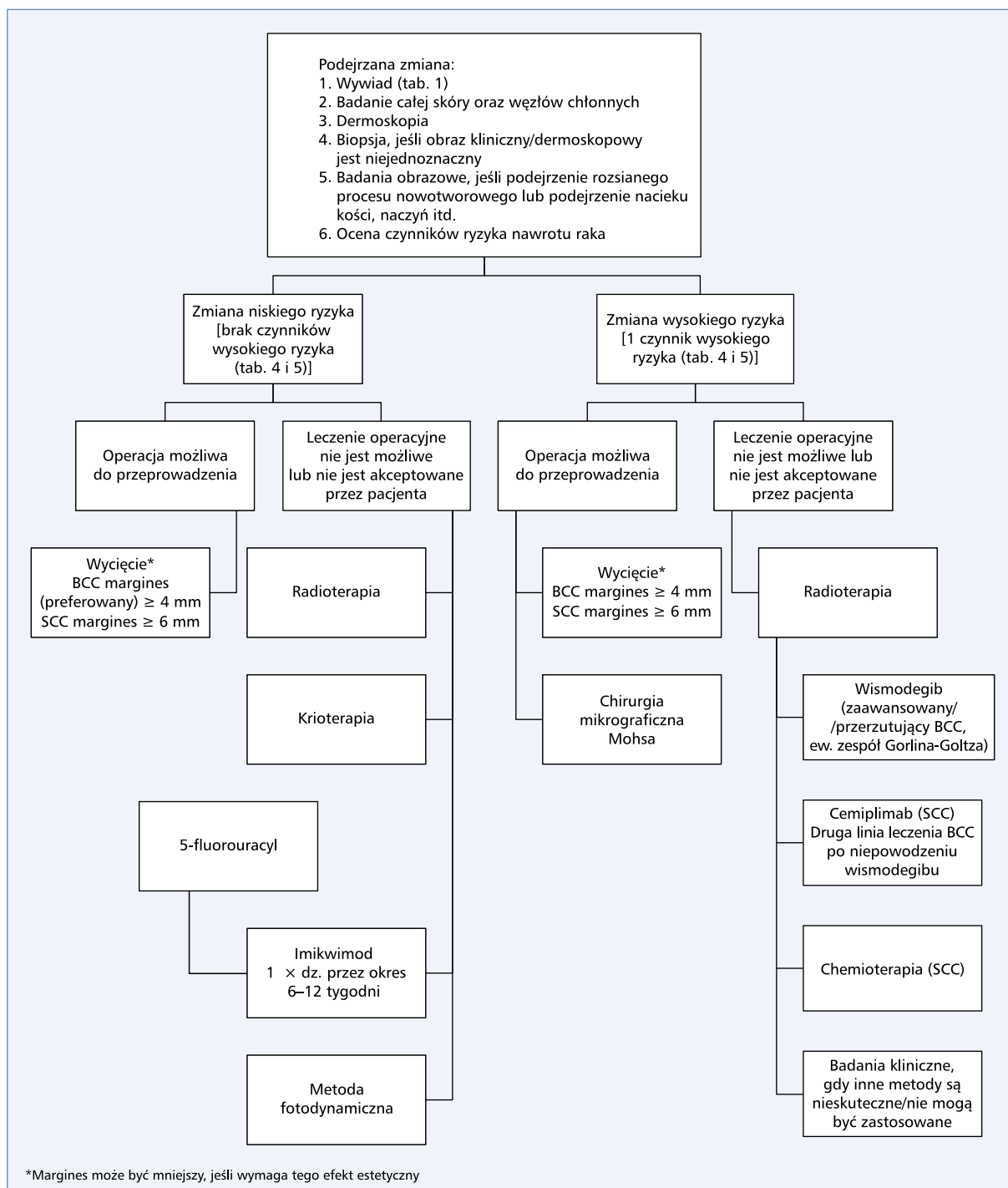
Zaleca się zachowanie marginesu operacyjnego wynoszącego co najmniej 4 mm w przypadku BCC i 6 mm w przypadku SCC (II, 2A). W odniesieniu do raka należącego do grupy wysokiego ryzyka zaleca się śródoperacyjną kontrolę doszczętności (chirurgia mikrograficzna Mohsa). Jeżeli nie ma takiej możliwości, rekomenduje się szersze marginesy wycięcia — 10 mm. W przypadku gdy tak rozległe marginesy niezmiennionej nowotworowo skóry wpływają na efekt kosmetyczny, można rozważyć wycięcie radykalne z mniejszym marginesem (margines R0), gdyż taki margines wymagany jest w przypadku operacji metodą chirurgii mikrograficznej Mohsa. Metoda ta polega na

warstwowym wycinaniu guza ze śródoperacyjną oceną zamrożonych skrawków pochodzących z brzegów oraz dna łoży po guzie. Poszczególne wycinki są szczegółowo oznakowywane, aby w następstwie uzyskanych wyników poszerzyć wyłącznie te marginesy operacyjne, w których stwierdzono komórki nowotworowe. Procedura ta pozwala na radykalne wycięcie guza z możliwie największym zaoszczędzeniem tkanek zdrowych [1–6, 9, 11, 13, 24, 25].

Limfadenektomia jest wskazana w przypadku obecności przerzutów raków skóry w klinicznie jawnych węzłach chłonnych (II, 1), potwierdzonymi w badaniu cytologicznym lub histopatologicznym.

Radioterapia

W przypadku raków skóry (BCC i SCC) radioterapia może być postępowaniem alternatywnym, jeśli istnieją przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego lub chory nie wyraża zgody na leczenie chirurgiczne (III, 2A). Jednocześnie radioterapia może być postępowaniem z wyboru w nowotworach nieoperacyjnych, a także może być stosowana w celu uzyskania lepszego efektu kosmetycznego i zachowania funkcji danego obszaru (głównie u pacjentów po 60. rż.). Napromienianie powinno być rozważone w przypadku zmian powyżej 5 mm w okolicy ust, powiek, czubka/skrzydełek nosa oraz powyżej 2 cm w okolicy uszu, czoła i skalpu [26], zwłaszcza jeśli spodziewany jest poważny defekt kosmetyczny. Radioterapia jest leczeniem efektywnym, odsetek skuteczności 5-letniej wyniósł w badaniach retrospektywnych 94,4% dla BCC i 92,7% dla SCC, a 15-letniej odpowiednio 84,8% i 78,6% [27]. Odsetek wznów miejscowych w metaanalizach wynosi około 10%, zarówno dla SCC, jak i dla BCC [25–27]. Wyniki badań porównawczych wykazują przewagę leczenia chirurgicznego — 4-letnia częstość wznowy miejscowej wynosi 0,7% w grupie leczonej chirurgicznie i 7,5% po napromienianiu dla BCC [28–31]. W samodzielnej radioterapii radykalnej nowotworów skóry wykorzystuje



Rycina 1. Zalecane postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na raka podstawnkomórkowego i płaskonabłonkowego skóry; BCC (*basal cell carcinoma*) — rak podstawnkomórkowy; SCC (*squamous cell carcinoma*) — rak płaskonabłonkowy

się zarówno schematy frakcjonowania konwencjonalnego (dawki 60–70 Gy przez 6–7 tygodni lub 45–55 Gy w ciągu 3–4 tygodni), jak i schematy hipofrakcjonowane (40–44 Gy przez 2 tygodnie lub 30 Gy w 5 frakcjach w ciągu 2–3 tygodni) [32]. Radioterapię uzupełniającą stosuje się w przypadkach zaawansowanych lokoregionalnie raków skóry (w szczególności gdy stwierdza

się naciekanie okołonерwowe), po limfadenektomii z powodu przerzutów SCC do regionalnych węzłów chłonnych, a także wówczas, gdy operacja była niedoszczętna i nie ma możliwości radykalizacji chirurgicznej. Zaleca się tę metodę także wtedy, gdy wycięcie raka skóry przeprowadzono nieradykalnie metodą mikrograficzną Mohsa. Dodatkowe czynniki ryzyka wznowy

miejskowej to: lokalizacja nowotworu w regionie głowy i szyi, wymiar (> 2 cm), niskie zróżnicowanie, wznowa i immunosupresja [33]. W radioterapii adjuwantowej stosuje się dawki 50–66 Gy w ciągu 5–7 tygodni, większe dawki są stosowane w przypadku dodatnich marginesów i niezoperowanych przerzutów do węzłów chłonnych [1, 6, 32]. Radioterapia jest także wartościową metodą leczenia paliatywnego. U wyselekcjonowanych pacjentów z guzami powierzchniowymi (do 2 cm) oraz po nieradykalnych zabiegach wartościową metodą leczenia jest brachyterapia.

Wadą radioterapii jest występowanie powikłań, które mają tendencję do nasilania się w miarę upływu czasu. Należy do nich skórny odczyn popromienny — ostry w postaci rumienia, złuszczenia na sucho i mokro, a w niektórych przypadkach także martwicy skóry, oraz późny z teleangiektazjami, zmianami pigmentacyjnymi (trwałe przebarwienia skóry) oraz zwłóknieniem. Efekt kosmetyczny może tym samym ulec pogorszeniu wraz z upływem czasu. Istotnym powikłaniem jest potencjalna możliwość indukcji nowotworów wtórnych, przede wszystkim niebarwnikowych nowotworów skóry, zwłaszcza w przypadku napromieniania w młodym wieku [34–36].

Przeciwwskazaniami do zastosowania radioterapii są (III, 2B):

- wiek pacjenta poniżej 60. roku życia (przeciwwskazanie względne);
- choroby tkanki łącznej (przeciwwskazanie względne) — toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa;
- zespoły genetyczne związane z występowaniem nowotworów skóry — zespół Gorlina-Goltza (*nevoid basal cell carcinoma syndrome*), *xeroderma pigmentosum* (skóra barwnikowata i pigmentowata);
- rak podstawnkomórkowy twardzinopodobny;
- występowanie zmian w lokalizacji: dłonie (zwłaszcza grzbiet), podeszwy stóp, kończyny (zwłaszcza poniżej łokci i kolan);
- wznowa po radioterapii.

Chemioterapia

Nie ma danych dotyczących pacjentów z SCC w fazie rozsiewu, które potwierdzałyby jednoznacznie skuteczność chemioterapii z cisplatyną w monoterapii lub w kombinacji z 5-fluorouracylem, interferonem, kwasem cis-retinowym. Dostępne są doniesienia o potencjalnej skuteczności inhibitorów EGFR (cetuksymab, gefitynib), które wymagają jednak przeprowadzenia dalszych badań klinicznych [1–5].

Inhibitory ścieżki Hedgehog

U pacjentów z genetyczną predyspozycją do rozwoju mnogich BCC (zespół Gorlina-Goltza), u pacjentów z BCC w fazie rozsiewu, a także u pacjentów z regionalnie zaawansowanym BCC, którzy wyczerpali możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii, należy rozważyć leczenie wismodegibem (drobnochąsteczkowym inhibitorem szlaku Hedgehog) (II, 1). Lek ten (w dawce

150 mg/d.) wydłużał czas do progresji choroby, z obiektywnymi odpowiedziami wynoszącymi 30–60%. W badaniu klinicznym ERIVANCE BCC oceniano skuteczność wismodegibu stosowanego w dawce 150 mg/dobę w grupie chorych na przerzutowego (mBCC) lub miejscowo zaawansowanego (laBCC; nieresekcyjny lub niekwalifikujący się do radioterapii) raka podstawnkomórkowego skóry [37]. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*). Na podstawie niezależnej oceny stwierdzono 33,3% ORR w grupie mBCC i 47,6% ORR w grupie laBCC (w tym 22,2% całkowitych odpowiedzi); mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła w ocenie badaczy, odpowiednio, 14,8 i 26,2 miesiąca; mediana czasu wolnego od progresji choroby w ocenie badaczy wyniosła 9,3 miesiąca w mBCC i 12,9 miesiąca w laBCC. U większości pacjentów obu grup stwierdzono zmniejszenie się rozmiarów zmian nowotworowych [38]. Odległe wyniki tego badania potwierdziły trwałość odpowiedzi i skuteczność wismodegibu w obu grupach chorych z ORR (w ocenie badaczy) 48,5% w kohorcie mBCC i 60,3% w kohorcie laBCC. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wyniosła 33,4 miesiąca w kohorcie mBCC i nie uzyskano jej w kohorcie laBCC. Skuteczność terapii wismodegibem oceniono również w dużej grupie chorych (> 500) w badaniu STEVIE, które przyniosło porównywalne wyniki [39]. Podobne wyniki przyniosła również polska analiza chorych leczonych w ramach odpowiedniego programu NFZ [40]. W kolejnym wieloośrodkowym badaniu II fazy (n = 41) z losowym doбором chorych i kontrolą placebo oceniano skuteczność wismodegibu w zespole Gorlina-Goltza [41]. W badaniu tym częstość występowania nowych BCC u chorych leczonych wismodegibem była istotnie mniejsza w porównaniu z placebo (odpowiednio 2 i 29 nowych przypadków w ciągu roku), stwierdzono również zmniejszenie wielkości istniejących BCC w grupie otrzymującej wismodegib; u żadnego z chorych leczonych wismodegibem nie obserwowano progresji BCC.

Wismodegib stosuje się doustnie w dawce 150 mg raz dziennie do progresji choroby lub do nieakceptowalnej toksyczności — w Polsce w ramach programu lekowego. Najczęstsze działania niepożądane terapii wismodegibem (u > 30% chorych) obejmują skurcze mięśni, łysienie, zaburzenia smaku, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie i nudności [1–4, 37, 42–45]. W czasie terapii oraz 24 miesiące po jej zakończeniu zalecane jest stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Kolejnym inhibitorem szlaku Hedgehog, który uzyskał rejestrację w terapii laBCC, jest sonidegib, którego działanie oceniano w badaniu II fazy BOLT [46].

Immunoterapia w leczeniu zaawansowanego SCC

Badanie fazy 1/2 potwierdziło aktywność immunoterapii anty-PD-1 cemiplimabem w leczeniu chorych na zaawansowanego (nieresekcyjnego lub przerzutowego)

SCC. Odpowiedzi na leczenie wyniosły 50% w grupie 26 chorych w badaniu I fazy i 47% w grupie 59 chorych w badaniu II fazy. W grupie chorych odpowiadających na leczenie odpowiedzi były długotrwałe i przekraczały 6 miesięcy u 57% chorych. Zdarzenia niepożądane występowały u 15% chorych, a jedynie 7% chorych przerwało leczenie z tego powodu [47, 48]. Zaktualizowaną analizę wyników leczenia chorych na laCSCC włączonych do grupy drugiej w badaniu II fazy opublikowano w 2020 roku. Analizą objęto 78 pacjentów. Mediana czasu obserwacji wyniosła 9,3 miesiąca. Obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 34 chorych (44%; 95% CI: 32–55), u 10 z nich uzyskano CR i u 24 PR. Nie osiągnięto mediany przeżyć wolnych od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) ani mediany OS [49]. Lek ten został zarejestrowany w 2019 roku do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii (II, 1) — w Polsce dostępny jest w ramach programu lekowego. Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu oceniano w grupie 591 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi narządów litych, w tym 219 pacjentów z zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym skóry, którzy otrzymywali cemiplimab w monoterapii w dwóch badaniach klinicznych (R2810-ONC-1423 i R2810-ONC-1540) [47, 48]. W 2020 roku opublikowano zaktualizowaną analizę wyników leczenia cemiplimabem wszystkich chorych na zaawansowanego CSCC uczestniczących w badaniu II fazy (n = 193) [50]. Większość chorych (n = 128) nie była wcześniej leczona systemowo. W grupie chorych wcześniej nieleczonych systemowo odsetek odpowiedzi (ORR) na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy wyniósł 57,8% (95% CI: 48,8–66,5). W grupie 65 chorych, którzy przed włączeniem do badania otrzymali leczenie przeciwnowotworowe, ORR wyniósł 47,7% (95% CI: 35,1–60,5). Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (1,8–34,2 mies.). Szacunkowa grupa chorych z odpowiedzią na leczenie po 24 miesiącach to 76%. Nie osiągnięto mediany OS. Wskaźnik przeżyć po 24 miesiącach wyniósł 73,3%.

Immunoterapia w leczeniu zaawansowanego BCC po niepowodzeniu terapii inhibitorami szlaku Hedgehog

Wyniki badania klinicznego 2 fazy u 84 chorych na zaawansowanego BCC po niepowodzeniu leczenia inhibitorami szlaku hedgehog, którzy zostali poddani terapii cemiplimabem, potwierdziły aktywność tego leku pod postacią m.in. obiektywnych odpowiedzi przekraczających 30% [51]. Na tej podstawie cemiplimab zarejestrowano do leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym BCC, u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (III, 2A).

Cemiplimab w drugiej linii leczenia BCC można stosować w ramach indywidualnych zgód refundacyjnych procedury ratunkowego Dostępu o technologii Lekowej.

Badania kliniczne

W przypadku pacjentów z BCC lub SCC o zaawansowaniu regionalnym lub systemowym, u których wyczerpano możliwości terapeutyczne, należy rozważyć włączenie do udziału w badaniach klinicznych [1–5]. Od kilku lat pojawiają się publikacje na temat skuteczności immunoterapii (inhibitorami PD-1) w przypadku zaawansowanych BCC lub SCC [52–58].

Co więcej, Hauschild i wsp. opisali przypadek chorego z *xeroderma pigmentosum* typu E, w przebiegu której odnotowano cztery czerniaki *de novo*, liczne SCC inwazyjne i nieinwazyjne, rozległe pola kanceryzacji, u którego z powodu przerzutów czerniaka rozpoczęto leczenie pembrolizumabem. Autorzy zaobserwowali nie tylko pozytywną odpowiedź na leczenie choroby przerzutowej, ale również bardzo szybkie ustępowanie rozległych ognisk rogowacenia słonecznego i inwazyjnych SCC [59].

Leczenie zaawansowanych raków skóry z zastosowaniem napromieniania i/lub leczenia systemowego powinno odbywać się w wysokospecjalistycznych ośrodkach onkologicznych.

Leczenie zewnętrzne raka skóry

W przypadku BCC i SCC charakteryzującego się małym ryzykiem nawrotu można rozważyć zastosowanie powierzchniowych metod leczenia. Ze względu na gorszą skuteczność tych metod, ich użycie należy ograniczyć do pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania metod podstawowych (przede wszystkim chirurgicznych). Leczenie powierzchniowe można również rozważyć w odniesieniu do pacjentów z powierzchniowym rakiem podstawnokomórkowym o niskim ryzyku nawrotu, jeśli spodziewane efekty estetyczne będą lepsze (III, 2B).

5-fluorouracyl (0,5%)

Lek ma zastosowanie w terapii rogowacenia słonecznego, powierzchniowego i AK/SCC *in situ* oraz BCC. Preparat stosuje się 2 razy dziennie przez okres 4, 6 lub 11 tygodni w przypadku powierzchniowej postaci BCC (całkowitą odpowiedź uzyskuje się u 90% chorych).

Imikwimod (5%)

Lek ma zastosowanie w terapii rogowacenia słonecznego, SCC *in situ*/choroby Bowena oraz nieinwazyjnych postaci typu powierzchniowego BCC. Krem stosuje się obecnie dłużej, gdyż badania wykazały, że wydłużenie czasu leczenia z 6 do 12 tygodni i częstsza aplikacja (1–2 razy/d.) zmniejszają ryzyko niepowodzenia leczenia (II, 2A). Zastosowanie leku w okluzji w przypadku powierzchniowej i guzkowej postaci BCC do 2 cm średnicy

wiąże się z porównywalną skutecznością dla obu tych typów BCC. Na przykład 5 lat bez objawów choroby przeżywało 84% chorych z postacią powierzchowną BCC. U pacjentów immunokompetentnych można stosować wyłącznie krem, zaś w przypadku pacjentów poddanych immunosupresji leczenie imikwimodem powinno być skojarzone z kriochirurgią, mikrochirurgią Mohsa lub metodą fotodynamiczną [1–6, 11–13, 24, 25, 60].

Metoda fotodynamiczna

Stosowanie metody PDT w leczeniu NMSC jest związane z obostrzeniami rejestracyjnymi dotyczącymi zarówno substancji fotouczulającej (które mogą różnić się na terenie USA i Europy), jak i źródła światła (określona długość światła/określone urządzenie), które stanowią protokół terapeutyczny [60]. Należy podkreślić, że PDT jest leczeniem drugiego rzutu dla BCC o niskim ryzyku nawrotów i jest zarezerwowana dla odmian powierzchownych BCC (II, 2A) oraz choroby Bowena (II, 2A), stąd odstępując od leczenia chirurgicznego, należy dysponować adekwatnym wynikiem badania histologicznego.

Skuteczność metody fotodynamicznej w leczeniu raka podstawnokomórkowego (typu powierzchownego i/lub o wymiarze poniżej 2 cm) oceniono w licznych badaniach, które wykazały wyższą skuteczność i niższy odsetek wznów (14% vs. 30,7%) przy zastosowaniu MAL/PDT (Metvix; lek obecnie niedostępny na terenie RP) w porównaniu z ALA/PDT [61, 62]. Badanie przeprowadzone przez Christiansena i wsp. charakteryzujące się najdłuższym dotychczas opublikowanym okresem obserwacji po leczeniu — wynoszącym 10 lat — wykazało: 75-procentowy ogólny wskaźnik całkowitych odpowiedzi dla wybranych podtypów BCC leczonych ALA/PDT; 60% odpowiedzi całkowitych po jednokrotnym naświetlaniu i odpowiednio 87% po 2-krotnym naświetlaniu [63]. Zou i wsp. przedstawili metaanalizę porównującą PDT z wycięciem chirurgicznym, potwierdzając jej podobną efektywność, lepszy efekt kosmetyczny, ale wyższy odsetek wznów — 14% vs. 4% w okresie 5-letniej obserwacji w jednym z badań [64]. Vinciullo i wsp. oceniali skuteczność MAL/PDT w „trudnych do leczenia” BCC definiowanych jako: dużych rozmiarów lub zlokalizowanych w strefie H charakteryzującej się najwyższym wskaźnikiem wznów lub u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań pooperacyjnych [65]. W badaniu wykazano wskaźnik niepowodzeń terapeutycznych w 18% zmian po 12 miesiącach i w 24% po 24 miesiącach. W 2013 roku opublikowano konsensus leczenia metodą fotodynamiczną ognisk BCC u pacjentów z zespołem Gorlina-Goltza [66]. W 2013 roku opublikowano konsensus leczenia metodą fotodynamiczną ognisk BCC u pacjentów z zespołem Gorlina-Goltza. Na podstawie analizy 9 prac przeglądowych podsumowujących wyniki uzyskane u 83 chorych uznano przydatność metody fotodynamicznej jako bezpiecznej i skutecznej w leczeniu BCC szerzących się powierzchownie i BCC

guzkowych o głębokości nacieku poniżej 2 mm. Autorzy konsensusu zalecali, aby częstość wizyt kontrolnych była uzależniona od liczby ognisk BCC, częstości nawrotów oraz lokalizacji zmian. Jako istotną zaletę terapii fotodynamicznej podkreślono możliwość równoczesnego leczenia wielu zmian.

MAL/PDT może być również zastosowana w leczeniu choroby Bowena, natomiast charakteryzuje się odmiennym protokołem terapeutycznym [61]. Należy podkreślić, że nie dysponujemy obecnie badaniami przeprowadzonymi w dużej liczbie chorych, których wyniki mogłyby być ze sobą porównane. Należy liczyć się z około 80-procentowymi wskaźnikami odpowiedzi po około rocznym okresie obserwacji oraz nawet 50-procentowym odsetkiem wznów po około 40-miesięcznym okresie obserwacji [67]. Wyniki leczenia SCC in situ metodą PDT charakteryzują się jednak wyższymi wskaźnikami odpowiedzi po rocznej obserwacji niż krioterapia i 5 fluorouracyl — 85–72% vs. 48–69% [68, 69]; 68–89-procentowy wskaźnik czystości onkologicznej po okresie 17–50 miesięcy może być osiągnięty po średnio 3 naświetlaniach danej zmiany [70–72]. Zważywszy na wyższy od BCC potencjał przerzutowania SCC oraz powyższe dane, kwalifikacja do leczenia metodą PDT powinna być rozważna, a pacjent ściśle monitorowany z użyciem dermoskopu.

Kriochirurgia

To technika prowadząca do martwicy komórek guza poprzez obniżenie temperatury tkanek od –50 do –60°C. Ma ona zastosowanie w leczeniu postaci powierzchownych raków skóry o niskim ryzyku nawrotu i rozmiarach do 2 cm, a także ognisk rogowacenia słonecznego. Nie zaleca się jej stosowania w zmianach guzkowych. Zróżnicowanie stosowanych technik krioterapii powoduje, że *de facto* nie da się porównywać skuteczności tej metody przedstawianej w różnych badaniach (IV, 2B) [1–6].

Komentarz

Z uwagi na brak wiarygodnych dowodów naukowych, opartych na wynikach randomizowanych badań klinicznych, wykazujących skuteczność leczenia raków skóry metodą łyżeczowania i elektrodestrukcji, nie rekomenduje się stosowania tej metody.

Z tych samych powodów nie zaleca się stosowania innych metod destrukcji tkanki nowotworowej, przy zastosowaniu: laseroterapii, dermabrazji i peelingu chemicznego (kwasem trójchlorooctowym), które uniemożliwiają kontrolę doszczętności leczenia [15–16].

Nieliczne randomizowane badania oceniające skuteczność leczenia metodą doogniskowych iniekcji interferonu w BCC, chociaż wykazywały pewną efektywność w leczeniu powierzchownych i guzkowych BCC o niewielkich rozmiarach, wiązały się z wysokim odsetkiem (ok. 30%) wczesnych niepowodzeń i częstymi

działaniami niepożądanymi [1–6]. Wismodegib stanowi obecnie standard terapeutyczny wskazany do stosowania u dorosłych, u których stwierdzono: objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami lub miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego niekwalifikującego się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii i jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego (II, 1). Lekiem z wyboru w przypadku nieresekcyjnego/przerzutowego SCC jest cemiplimab dostępny w Polsce w ramach programu lekowego (II, 1).

Obserwacja po zakończonym leczeniu onkologicznym

Konieczność ścisłego monitorowania chorych na raka skóry wynika między innymi z następujących przesłanek:

- u 30–50% pacjentów, którzy przebyli raka skóry, w ciągu 5 lat rozwinię się kolejne ognisko podobnego nowotworu;
- 70–80% nawrotów SCC ujawnia się w ciągu pierwszych 2 lat kontroli;
- osoby, które zachorowały na raka skóry, charakteryzują się 10-krotnie większym ryzykiem rozwoju raka skóry w porównaniu z populacją ogólną;
- pacjenci, którzy chorowali na raka skóry, odznaczają się większym ryzykiem wystąpienia czerniaka skóry;
- pacjenci w trakcie przewlekłej immunosupresji cechują się wysokim ryzykiem rozwoju inwazyjnych postaci SCC.

Każde podejrzenie wznowy raka skóry powinno być potwierdzone badaniem histopatologicznym. Badanie dermoskopowe niejednokrotnie umożliwia precyzyjne określenie miejsca pobrania biopsji oraz rozpoznanie wznowy we wcześniejszym stadium.

W przypadku stwierdzenia powiększonych węzłów chłonnych regionalnych należy wykonać biopsję cienkoigłową (rzadziej pobrać cały węzeł do badania histopatologicznego) oraz przeprowadzić badania obrazowe [tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*), rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*)] w celu oceny zaawansowania choroby.

Zasady obserwacji po leczeniu (V, 2B):

- BCC lub SCC:
 - całoroczna fotoprotekcja SPF 30–50+,
 - samokontrola pacjenta raz w miesiącu,
 - badanie dermatologiczne i dermoskopowe skóry całego ciała: co 4–6 miesięcy przez 5 lat, następnie co 6–12 miesięcy do końca życia;
- BCC lub SCC zaawansowany regionalnie/w stadium rozsiewu:
 - całoroczna fotoprotekcja SPF 30–50+,
 - samokontrola pacjenta raz w miesiącu,
 - badanie dermatologiczne i dermoskopowe skóry całego ciała: co 1–3 miesiące przez pierwszy rok, co 2–4 miesiące w drugim roku, co 4–6 miesięcy

w trzecim roku, następnie co 6–12 miesięcy do końca życia,

- opieka wielospecjalistyczna (m.in. dermatologiczna, onkologiczna, radioterapeutyczna, neurologiczna, okulistyka).

Nadzór nad pacjentami po transplantacji narządów w trakcie przewlekłej immunosupresji:

- całoroczna fotoprotekcja SPF 30–50+;
- samokontrola pacjenta raz w miesiącu;
- badanie dermatologiczne i dermoskopowe skóry całego ciała co 6–12 miesięcy do końca życia;
- w przypadku stwierdzenia raka skóry zaleca się kontrole co 3–6 miesięcy do końca życia.

Nadzór nad pacjentami z genetycznie uwarunkowaną predyspozycją do rozwoju raka skóry:

- całoroczna fotoprotekcja SPF 30–50+;
- samokontrola pacjenta raz w miesiącu;
- badanie dermatologiczne i dermoskopowe skóry całego ciała co 3–6 miesięcy do końca życia;
- u pacjentów z *xeroderma pigmentosum* rozważenie odwrócenia rytmu dobowego oraz bezwzględne unikanie narażenia na promieniowanie UV, IR, X podczas pracy zawodowej.

Zapobieganie zachorowaniu na raka skóry

Prewencja pierwotna:

- ścisły nadzór dermatologiczny nad pacjentami z genetyczną predyspozycją do zachorowania na raka skóry indukowaną przez promieniowanie UV;
- edukacja społeczeństwa na temat właściwego stosowania fotoprotekcji oraz możliwości wczesnego wykrywania nowotworów skóry.

Prewencja wtórna:

- edukacja pacjenta na temat właściwego stosowania fotoprotekcji;
- edukacja pacjenta na temat objawów nowotworów skóry i konieczności wykonywania samobadania;
- regularne dermatologiczne wizyty monitorujące, połączone z badaniem dermoskopowym według ustalonego schematu;
- u pacjentów w trakcie przewlekłej immunosupresji, u których stwierdza się występowanie objawów rogowacenia słonecznego i/lub NMSC, rozważenie modyfikacji leczenia poprzez redukcję dawek leków z grupy inhibitorów kalcyneuryny i/lub antymetaboliznych na korzyść leków z grupy mTOR.

Rak z komórek Merkla (neuroendokryny rak skóry)

Rak z komórek Merkla (MCC, *Merkel cell carcinoma*) jest rzadko występującym nowotworem skóry

o wysokiej złośliwości, wywodzącym się prawdopodobnie z komórek neuroendokrynych (komórek Merkla) [73, 74].

Zapadalność na MCC jest niska, ocenia się ją na 0,25–0,32/100 tys. mieszkańców rocznie. Częstość występowania jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet (w stosunku 1,5:1). Nowotwór zdecydowanie częściej występuje u przedstawicieli rasy kaukaskiej niż u osób innych ras. Ryzyko zachorowania zwiększa się z wiekiem. Częstość MCC u chorych poniżej 50. roku życia jest bardzo niska. Rośnie wyraźnie między 50. a 65. rokiem życia. U mężczyzn nowotwór ten występuje średnio 5 lat wcześniej niż u kobiet. Najczęstszą jego lokalizacją jest skóra głowy i szyi (44–48% przypadków), następnie skóra kończyn górnej (ok. 19% przypadków) i dolnej (16–20% przypadków) [75, 76].

Większość przypadków MCC dotyczy skóry. Inne lokalizacje są rzadkie (np. błony śluzowe lub rozsiew MCC z nieznanego ogniska pierwotnego) [77].

Dermoskopia w raku neuroendokrynym nie wykazuje obecności charakterystycznych struktur, stwierdza się zazwyczaj mleczno-czerwone obszary bezstrukturalne, białe lśniące pasma, współwystępujące z strukturami naczyniowymi: naczyniami linijnymi nieregularnymi, naczyniami drzewkowatymi, naczyniami typu kropek lub kłębuszków, czerwonymi grudkami/nieostro widocznymi czerwonymi globulami [78–80].

Etiologia

Etiologia nowotworu jest nieznaną, niemniej istnieją dobrze zidentyfikowane czynniki predysponujące do wystąpienia MCC. Spośród nich wymienia się przede wszystkim:

- ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe (UV, ultraviolet) (naturalne lub sztuczne, np. po leczeniu łuszczycy z użyciem fototerapii i psolarenów [PUVA, psolaren ultraviolet A]) [81, 82];
- choroby przebiegające z upośledzeniem odporności, takie jak:
 - zakażenie HIV/AIDS (ryzyko zachorowania wzrasta 11-krotnie) [83],
 - immunosupresja po przeszczepieniu narządów (ryzyko zachorowania wzrasta 5-krotnie) [84, 85],
 - przewlekła białaczka limfocytowa;
- niektóre infekcje wirusowe, spośród których największe znaczenie przypisuje się zakażeniu wirusem polioma (odmiana charakterystyczna dla MCC: poliowirus raka Merkla [MCPyV, Merkel cell polyoma virus]) [86, 87].

Diagnostyka

Rak z komórek Merkla najczęściej ma postać dość szybko rosnącego guza lub twardego nacieku skóry, często w kolorze od czerwonego do fioletowego. Owrzodze-

nie występuje rzadko. Niekiedy dochodzi do szybkiego szerzenia się nowotworu drogą lokalnych naczyń chłonnych, co prowadzi do powstania ognisk satelitarnych. Guzowi zwykle nie towarzyszą inne dolegliwości — w większości przypadków jest on niebolesny [88]. Niecharakterystyczny obraz kliniczny powoduje, że podejrzenie MCC rzadko ustala się przed uzyskaniem wyniku badania histopatologicznego z biopsji wycinającej lub wycinka.

W anglosaskim piśmiennictwie zaproponowano mnemotechniczny akronim mający ułatwić diagnostykę MCC — AEIOU (A — *asymptomatic* [bezobjawowy]; E — *expanding rapidly* [szybko rosnący]; I — *immune suppressed* [bez towarzyszącego stanu zapalnego]; O — *older than 50 years* [w wieku > 50 lat]; U — *UV-exposed skin* [na skórze ekspozowanej na promieniowanie UV]). Jedynie około 7% chorych na MCC spełnia wszystkie powyższe kryteria, ale u około 90% można zaobserwować co najmniej 3 spośród nich [71].

Obraz kliniczny oraz krótki wywiad, które mogą sugerować złośliwy charakter zmiany, powinny być wskazaniem do biopsji wycinającej, wykonanej zgodnie z powszechnie obowiązującymi zasadami. Badanie histopatologiczne wraz z wykorzystaniem barwień immunohistochemicznych jest konieczne do ustalenia rozpoznania i przeprowadzenia diagnostyki różnicowej z pierwotnymi i przerzutowymi nowotworami o morfologii zbliżonej do MCC. W badaniu patomorfologicznym rak z komórek Merkla zbudowany jest z małych i średniej wielkości (rzadziej dużych) komórek, o skąpej cytoplazmie, ziarnistej chromatynie jądrowej (typu neuroendokrynnego — obraz „soli z pieprzem”). Często obserwowany jest silnie wyrażony artefakt zgniecenia. Ponadto widoczne są liczne figury podziału i ciała apoptotyczne. W różnicowaniu z innymi nowotworami drobnookrągłokomórkowymi pomocne są badania immunohistochemiczne. Typowym immunoprofilem MCC jest CKAE1/AE3(+), CK20(+), SATB2(+), CD56(+), synaptofizyna(+/-), chromogranina(+/-), NSE(+), INSM1(+/-), LCA(-), TTF1(-), CDX2(-), p40(-). W diagnostyce histopatologicznej należy również uwzględnić konieczność stosowania jednolitych protokołów raportowania dla węzłów chłonnych wartowniczych. Do ich oceny konieczne jest wykorzystanie dodatkowych barwień immunohistochemicznych (CKAE1/AE3, SATB2) w celu uwidocznienia ognisk mikroprzerzutów.

W przypadku stwierdzenia utkania raka z komórek Merkla wskazane jest wykonanie badania przedmiotowego i badań obrazowych w celu oceny stopnia zaawansowania. W zależności od indywidualnych wskazań znajdują tu zastosowanie badania radiologiczne (RTG, CT, MR) połączone z ewentualną diagnostyką patologiczną lub cytologiczną (aspiracyjna biopsja cienkoigłowa) podejrzanych ognisk.

W niektórych przypadkach, gdy histopatologiczne rozpoznanie jest wątpliwe i podejrzewa się istnienie pozaskórnego ogniska pierwotnego nowotworu (roz-

siew do skóry nowotworów neuroendokrynych innych niż MCC, np. drobnokomórkowego raka płuca), mogą zaistnieć wskazania do poszerzenia diagnostyki o badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) w połączeniu z CT.

Stopnie zaawansowania klinicznego, rokowanie

Obecnie stosuje się system opracowany w 2017 roku przez Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*), wersja 8, opierający się na typowych kryteriach TNM (*tumor, node, metastases* — guz, węzeł, przerzut) (tab. 7 i 8) [77, 89–92]. Wydaje się jednak, że do czynników o największej rokowniczej wartości należą wielkość pierwotnego guza, obecność przerzutów w chwili rozpoznania oraz zakres przerzutów do węzłów chłonnych.

Aktualnie 10-letnie całkowite przeżycie chorych na MCC szacuje się na około 65% u kobiet i 50,5% u mężczyzn (średnio ok. 57% dla wszystkich chorych). W zależności od wielkości guza pierwotnego przeżycia 10-letnie wynoszą dla raków o średnicy 2 cm lub mniejszych 61%, podczas gdy dla większych niż 2 cm tylko 39% [77].

Leczenie

Podstawą terapii w przypadkach o zaawansowaniu lokoregionalnym jest leczenie chirurgiczne; leczenie MCC powinno być prowadzone w ośrodkach wysoko-specjalistycznych [13, 90, 93, 94] (ryc. 2).

I i II stopień zaawansowania klinicznego

W przypadku braku wykrywalnych przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych należy wykonać biopsję węzła wartowniczego oraz szerokie (do uzyskania marginesu co najmniej 1–2 cm) wycięcie blizny, ewentualnie skojarzone z uzupełniającą radioterapią (III, 2A). Wynika to z obserwacji, że przerzuty w wartowniczych węzłach chłonnych występują u 25–35% chorych z brakiem klinicznych objawów przerzutów. Ryzyko powstania mikrop przerzutów wzrasta znacząco u chorych z pierwotnym ogniskiem o średnicy powyżej 1 cm [95, 96].

III stopień zaawansowania klinicznego

W przypadkach obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (zarówno mikro-, jak i makrop przerzutów; stopień zaawansowania III) istnieją wskazania do wycięcia regionalnych węzłów chłonnych.

Pomimo braku dowodów z badań z losowym doбором chorych większość prac retrospektywnych wskazuje na poprawę kontroli lokoregionalnej i przeżyć chorych po zastosowaniu uzupełniającej radioterapii na łożę po usunięciu regionalnych węzłów chłonnych (w dawce 50–60 Gy) (III, 2A) [97, 98].

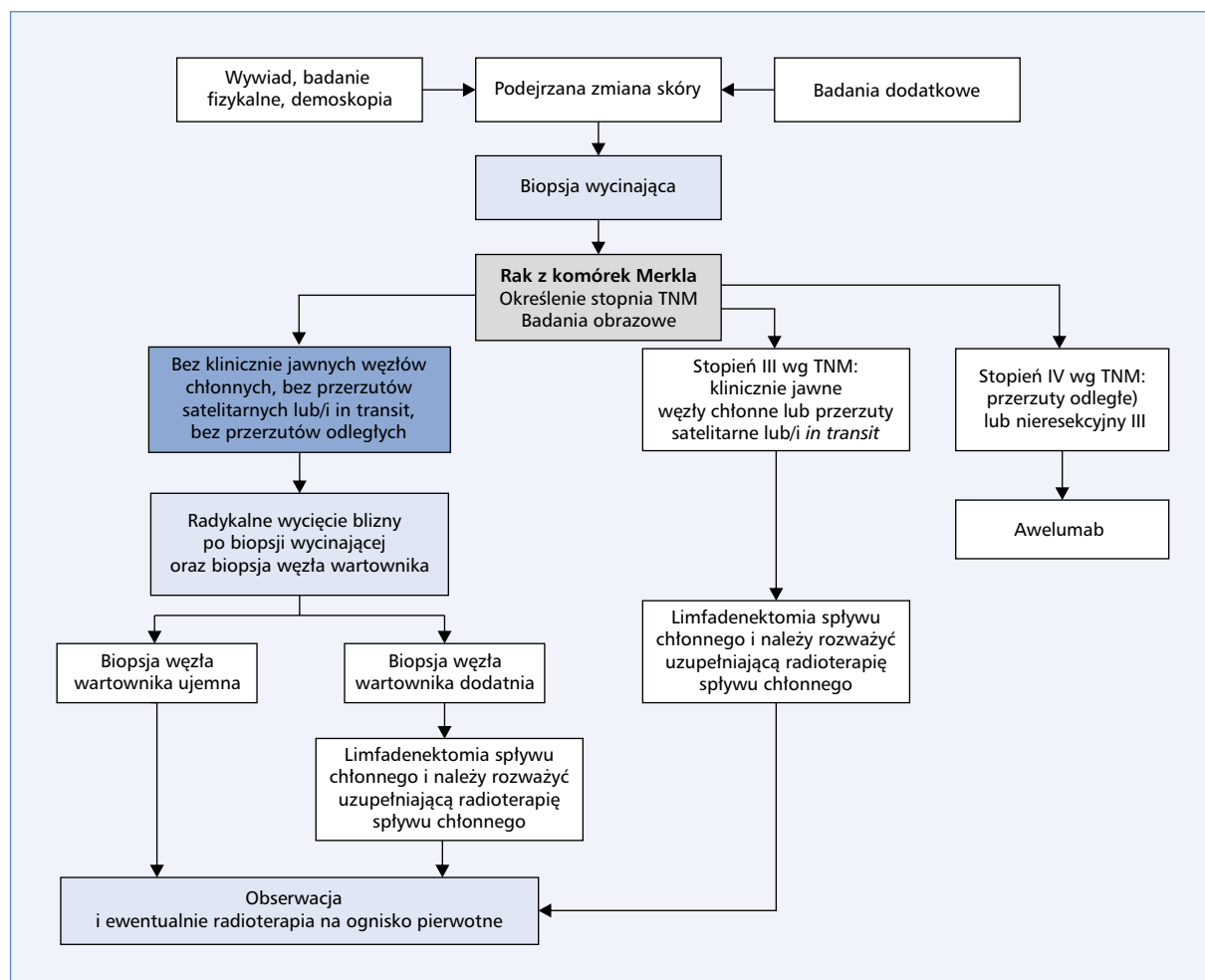
Tabela 7. Klasyfikacja stopni zaawansowania raka z komórek Merkla (2017 r.)

Guz pierwotny (T)	
TX	Pierwotny guz poza możliwością oceny
T0	Bez obecności pierwotnego guza
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 2 cm
T2	Guz o największym wymiarze > 2 cm i ≤ 5 cm
T3	Guz o największym wymiarze > 5 cm
T4	Naciek guza na struktury głębokie, np. chrząstkę, kość, mięśnie szkieletowe, powięź
Regionalne węzły chłonne (N)	
NX	Regionalne węzły chłonne poza możliwością oceny
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	
N1a	Mikrop przerzuty (wykryte w biopsji węzła wartowniczego)
N1a	Mikrop przerzuty w węzle chłonnym
N1b	Makrop przerzuty stwierdzone klinicznie, potwierdzone mikroskopowo
N2	Przerzuty <i>in transit</i> bez przerzutów do węzłów chłonnych
N3	Przerzuty <i>in transit</i> z przerzutami do węzłów chłonnych
Przerzuty do odległych narządów (M)	
M0	Brak przerzutów
M1	
M1a	
M1b	Przerzuty do płuc
M1c	Pozostałe lokalizacje przerzutów

Tabela 8. Stopnie zaawansowania klinicznego/grupy prognostyczne

Stopień zaawansowania	Stopień zaawansowania		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2–T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T0	N1b	M0
	Każde T	N1a(sn)/N1a	M0
IIIB	Każde T	N1b–N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Niektórzy autorzy postulują, by u pacjentów z maszynym zajęciem węzłów chłonnych rozważyć chemioterapię. Nie ustalono typowego systemowego leczenia



Rycina 2. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na raka z komórek Merkla

w tej grupie chorych — leczenie może być przeprowadzone jako przedoperacyjne lub pooperacyjne. W niektórych ośrodkach limfadenektomia u tych chorych jest wykonywana pomiędzy cyklami chemioterapii. Dane dostępne w piśmiennictwie nie pozwalają jednak na jednoznaczne określenie, czy leczenie systemowe wpływa na poprawę całkowitych przeżyć w tej grupie chorych [98–100]. Zachęcające są wstępne wyniki zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu przedoperacyjnym MCC. W 2018 roku opublikowano wyniki badania I/II fazy z zastosowaniem niwolumabu w leczeniu neoadiuwantowym chorych na MCC w stadium IIa-IV (CheckMate 358). W ocenie patologicznej całkowitą odpowiedź patologiczną uzyskano u 47% chorych, a większą odpowiedź patologiczną ($\leq 10\%$ żywych komórek nowotworowych) u 18% chorych. U niektórych chorych uzyskana odpowiedź pozwoliła na przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego o mniejszym zakresie. Nie osiągnięto mediany PFS ani mediany czasu OS. U żadnego spośród chorych, którzy uzyskali całkowitą lub większą odpowiedź pa-

tomorfologiczną, nie stwierdzono wznowy choroby po 12 miesiącach [101].

IV stopień zaawansowania klinicznego

W przypadku zaawansowanej choroby leczenie z założenia ma charakter paliatywny. U chorych w zadowalającym stanie ogólnym należy rozważyć rozpoczęcie paliatywnego leczenia systemowego, chociaż brakuje obiektywnych danych, które potwierdzałyby wpływ takiego leczenia (chemioterapii cytotoksycznej) na przeżycia całkowite tych chorych, z wyjątkiem immunoterapii [90, 102]. Wiele obserwacji wskazuje na chemiowrażliwość MCC, choć z reguły odpowiedzi nie przekraczają 8–10 miesięcy, a odsetki długotrwałych przeżyć całkowitych wynoszą 0–18%. Najczęściej stosowane schematy terapeutyczne obejmują wielolekową chemioterapię z użyciem cisplatyny, dokсорubicyny i winkrystyny lub etopozydu, jak również 5-fluorouracylu czy cyklofosfamidu. W uzasadnionych przypadkach mogą być także stosowane paliatywne zabiegi chirurgiczne i/lub radioterapia.

W związku z wysoką aktywnością inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego anty-PD-1 i anty-PD-L1 w leczeniu MCC z przerzutami, potwierdzoną w badaniach klinicznych II fazy, obecne rekomendacje zalecają stosowanie tych leków z wyboru w leczeniu MCC z przerzutami (II, 1). Jedynym lekiem zarejestrowanym w Unii Europejskiej do stosowania w leczeniu dorosłych chorych na MCC z przerzutami jest awelumab (II, 1).

U pacjentów z chorobą uogólnioną należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badania klinicznego.

W jednoramiennym badaniu II fazy Javelin Merckel 200 wykazano skuteczność awelumabu w leczeniu chorych na MCC z przerzutami, co stanowiło podstawę rejestracji leku zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych liniach leczenia (pierwotnie w dawce 10 mg/kg mc. dożylnie co 2 tygodnie do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, aktualnie w dawce stałej 800 mg co 2 tygodnie). W grupie chorych po niepowodzeniu leczenia systemowego (część A badania Javelin Merckel 200) odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 31,8% (95% CI: 21,9–43,1%; 28 chorych), w tym 8 odpowiedzi całkowitych (9%) i 20 odpowiedzi częściowych (23%), dodatkowo u 9 chorych (10%) obserwowano stabilizację choroby [103]. Odpowiedzi na leczenie były trwałe i w chwili analizy utrzymywały się u 23 (82%) chorych. Długość trwania odpowiedzi wynosiła co najmniej 6 miesięcy w 92% przypadków. Mediana PFS wyniosła 2,7 miesiąca (95% CI: 1,4–6,9), a odsetek chorych wolnych od progresji choroby po 6 miesiącach — 40%. Krzywa PFS osiągnęła *plateau*. Odsetek 6-miesięcznych przeżyć całkowitych (OS) wyniósł 69% (95% CI: 58–78), a mediana OS 11,3 miesiąca (95% CI: 7,5–14,0). Obiektywne odpowiedzi uzyskano u 20 z 58 chorych (34,5%) z pozytywną ekspresją PD-L1 i 3 z 16 chorych (18,8%) PD-L1(–) oraz u 12 z 46 chorych (26,1%) MCPyV(+) i 11 z 31 (35,5%) MCPyV(–). Więcej odpowiedzi uzyskano u chorych, którzy wcześniej przebyli tylko jedną linię leczenia. Leczenie awelumabem było generalnie dobrze tolerowane. Działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 62 (70%) z 88 chorych. U czterech chorych obserwowano pięć zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu 3. (5%): limfopenia u 2 chorych, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej u 1 chorego, zwiększenie aktywności aminotransferaz u 1 chorego i zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi u 1 chorego. Nie obserwowano zdarzeń niepożądanych w 4. stopniu nasilenia ani zgonów związanych z leczeniem. Poważne działania niepożądane związane z leczeniem obserwowano u 5 chorych (6%): zapalenie jelit, reakcja związana z wlewem leku, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zapalenie błony maziowej i zapalenie śródmiąższowe nerek (po 1 przypadku). Potencjalne działania niepożądane związane z mechanizmem immunologicznym obejmowały niedoczynność tarczycy — u 3 chorych (3%), nadczynność tarczycy

— u 2 chorych (2%), zapalenie płuc — u 1 chorego (1%) i cukrzycę typu 1 — u 1 chorego (1%). Dwóch chorych trwale zakończyło leczenie z powodu działań niepożądanych (2%). Zaktualizowane wyniki z medianą obserwacji 18 i 24 miesiące opublikowane w 2018 roku potwierdzają skuteczność awelumabu w tym wskazaniu. Na podstawie analizy danych uzyskanych od 88 chorych, których poddano obserwacji z medianą 29,2 miesiąca (24,8–38,1) stwierdzono, że mediana OS wyniosła 12,6 miesięcy (95% CI: 7,5–17,1), wskaźnik przeżyć 2 lat wyniósł 36% (50% przeżyć po 1 roku i 39% po 1,5 roku). Mediany czasu trwania odpowiedzi nie osiągnięto (2,8–31,8 mies.; 95% CI: 18,0 — nie osiągnięto). Długotrwałe odpowiedzi na leczenie awelumabem warunkują stabilne wartości PFS w ocenie po 1 roku obserwacji (29%), po 1,5 roku (29%) i po 2 latach obserwacji (26%) [104, 105]. Odległe dane potwierdziły medianę OS 12,6 miesiąca, a odsetek przeżyć po 42 miesiącach wyniósł 31% [106]. W badaniu II fazy Javelin Merckel 200 oceniano również skuteczność awelumabu w leczeniu pierwszej linii chorych na MCC z przerzutami (część B badania Javelin Merckel 200). Estymowane dane dotyczące przeżycia tych chorych, opublikowane w 2018 roku, wskazują na średnią przeżycia wynoszącą 49,9 miesiąca (6,3; 179,4) oraz wskaźniki przeżyć 1 i 5 lat odpowiednio 66% i 23% [107]. W 2019 roku opublikowano wyniki ponad 15-miesięcznej obserwacji chorych uczestniczących w części B tego badania (pierwsza linia leczenia). Łącznie awelumabem leczono 116 chorych, mediana czasu trwania leczenia wyniosła 5,5 miesiąca (0,5–35,4) z medianą obserwacji 21,1 (14,9–36,6). Wskaźnik ORR wyniósł 39,7% (95% CI: 30,7–49,2%). U 19 chorych obserwowano CR (16,4%), a u 27 (23,3%) PR. Mediana czasu trwania odpowiedzi w całej grupie chorych uczestniczących w badaniu wyniosła 18,2 miesiąca [108]. W opublikowanym w 2016 roku badaniu klinicznym II fazy wykazano aktywność przeciwciała anty-PD-1 pembrolizumabu w leczeniu chorych na MCC w stopniu IIIB–IVC bez wcześniejszej terapii systemowej [109]. W badaniu tym 26 chorych otrzymało pembrolizumab (w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie) w pierwszej linii terapii przerzutowego MCC — odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 56% (4 całkowite i 10 częściowych odpowiedzi), a progresja choroby wystąpiła jedynie u 2 z 14 odpowiadających na leczenie chorych, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 33 tygodnie. Podobnie jak w przypadku awelumabu, odpowiedzi na pembrolizumab występowały niezależnie od statusu MCPyV. Odsetek PFS po 6 miesiącach wyniósł 67%. Podobnie w badaniu z awelumabem obserwowano tendencję w kierunku większych odsetków odpowiedzi na leczenie w sytuacji mniejszej liczby wcześniejszych linii leczenia, co wskazuje, przy uwzględnieniu wyników badań z pembrolizumabem, że immunoterapia w MCC powinna być stosowana z wyboru w pierwszej linii leczenia [110]. We wszystkich tych badaniach stwierdzono odpowiedzi u chorych MCPyV(+) i (–) oraz potwier-

dzono, że leczenie to można stosować również w wieku podeszłym, co jest charakterystyczne dla występowania MCC. Obecnie immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1 zgodnie z zaleceniami polskimi i międzynarodowymi stanowi standard leczenia systemowego chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego MCC, a awelumab zarejestrowany w tym wskazaniu w Unii Europejskiej jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego po pozytywnej opinii AOTMiT.

Leczenie miejscowych wznów i nawrotów w regionalnych węzłach chłonnych

Najczęstszą formą nawrotu choroby są miejscowe wznowy. Dotyczy to około 30% chorych leczonych chirurgicznie (pooperacyjna radioterapia zmniejsza ten odsetek do ok. 11%) [111]. Kontrola po leczeniu lokalnym u chorych na MCC powinna obejmować pełne badanie przedmiotowe i badania obrazowe pod kątem przerzutów odległych i powinny być one prowadzone co 3–6 miesięcy (V, 2B).

Miejscowe wznowy mogą być leczone jak pierwotny MCC o odpowiednim stopniu klinicznego zaawansowania (I–III). Jeśli to możliwe, ogniska nowotworu powinny być wycięte z marginesem zdrowych tkanek, z uzupełniającą radioterapią, o ile nie była ona stosowana podczas leczenia ogniska pierwotnego. Nawrót choroby wiąże się z niekorzystnym rokowaniem, w związku z czym należy również rozważyć uzupełniające leczenie systemowe, chociaż nie ma dowodów potwierdzających jego skuteczność.

Inne rzadkie raki skóry

Rak wywodzący się z gruczołów łojowych (*sebaceous carcinoma*)

Występuje głównie w 7. dekadzie życia, w okolicy oka, również jako składowa zespołu Muira-Torre'a. We wczesnym stadium nowotwór przypomina gradówkę lub stan zapalny powieki, co często powoduje opóźnienie rozpoznania [112]. Pierwotne ognisko nowotworu zazwyczaj jest leczone operacyjnie. Ze względu na 40-procentowe ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych w niektórych ośrodkach wykonuje się biopsję węzłów wartowniczych z ewentualną następową uzupełniającą limfadenektomią [113, 114]. Brak skutecznych metod systemowego leczenia. U około 22% chorych dochodzi do zgonu na skutek uogólnienia procesu nowotworowego [115, 116].

Gruczolakorak apokrynowy (*apocrine adenocarcinoma*)

Rozwija się w skórze okolicy oka, pach, odbytu i narządów płciowych. Ognisko nowotworu powstaje

często w sąsiedztwie choroby Pageta o lokalizacji poza piersią. Obserwowano przerzuty do węzłów chłonnych oraz tendencję do wznów, dlatego oprócz radykalnego chirurgicznego wycięcia z szerokim marginesem zalecana jest również biopsja węzła wartowniczego [116–118].

Raki gruczołów potowych (*eccrine carcinoma*)

Mają postać zmian guzowatych o różnej dynamice wzrostu, powstają najczęściej w skórze głowy i kończyn górnych. Dotyczą zazwyczaj osób po 50. roku życia. Wyróżnia się kilka podtypów, które różnią się częstością występowania i agresywnością przebiegu klinicznego (MAC, *microcystic adnexal carcinoma*; *eccrine porocarcinoma*; *hidrade-nocarcinoma*; *spiradenocarcinoma*; *eccrine mucinous carcinoma*; *malignant eccrine spiradenoma*; *malignant mixed tumor*; *malignant cylindroma*; *syringoid carcinoma*) [119, 120]. Najczęściej występujący podtyp, MAC, wymaga szerokiego, radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego (III, 2A) lub przeprowadzenia procedury MMS, ze względu na tendencję do agresywnego miejscowego wzrostu i częstych nawrotów [121]. W leczeniu zmian nieoperacyjnych stosowano radioterapię. W pozostałych podtypach raków gruczołów potowych rozsiew choroby nowotworowej do węzłów chłonnych i narządów odległych obserwowano w około 60% przypadków. Nieliczne doniesienia z piśmiennictwa wskazują na niewielką efektywność leczenia systemowego cytostatykami [122].

Raki wywodzące się z mieszka włosowego

Raki tego typu to: *trichilemmal carcinoma*, *trichoblastic carcinoma*, *malignant proliferating trichilemmal cyst*, *pilomatrix carcinoma a* [123]. Podstawą leczenia jest chirurgia (III, 2A). Ze względu na rzadkość występowania nie ma istotnych danych na temat skuteczności leczenia systemowego.

Konflikt interesów

P. Rutkowski otrzymał honoraria za wykłady i udział w Advisory Board od Novartis, MSD, BMS, Roche, Pierre Fabre, Pfizer, Sanofi, Merck, Blueprint Medicines, Amgen.

Monika Dudzisz-Śledź otrzymała honoraria za wykłady od Pierre Fabre, Merck KGaA, Sanofi Aventis, Novartis i BMS, za udział w spotkaniach doradczych od Merck KGaA i Novartis oraz finansowanie udziału w konferencjach od Novartis.

Monika Słowińska otrzymała honoraria za wykłady od Novartis, Takeda, Roche, BMS, Ipsen i Medac, za udział w spotkaniach doradczych od BMS, Novartis, Takeda, Roche oraz finansowanie udziału w konferencjach od Roche, BMS, Pierre Fabre.

Piśmiennictwo

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer 2.2022 www.nccn.org.
2. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, et al. BCC subcommittee of the Guidelines Committee of the European Dermatology Forum. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol*. 2014; 24(3): 312–329, doi: [10.1684/ejd.2014.2271](https://doi.org/10.1684/ejd.2014.2271), indexed in Pubmed: [24723647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24723647/).
3. Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquent L, et al. French Dermatology Recommendations Association (aRED). Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25 Suppl 5: 1–51, doi: [10.1111/j.1468-3083.2011.04296.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04296.x), indexed in Pubmed: [22070399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22070399/).
4. Bath FJ, Bong J, Perkins W, et al. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2): CD003412, doi: [10.1002/14651858.CD003412](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003412), indexed in Pubmed: [12804465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12804465/).
5. Bath-Hextall FJ, Matin RN, Wilkinson D, et al. Interventions for cutaneous Bowen's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6): CD007281, doi: [10.1002/14651858.CD007281.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007281.pub2), indexed in Pubmed: [23794286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23794286/).
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous Cell Skin Cancer 2.2020. www.nccn.org (27.02.2021).
7. Marghoob AM, Malvey J, Braun RP. Atlas of dermoscopy. Second edition. Informa healthcare 2012.
8. Argenziano G, Zalaudek I, Giacomel J. Preface. *Dermoscopy*. *Dermatol Clin*. 2013; 31(4): xiii–xiv, doi: [10.1016/j.det.2013.07.002](https://doi.org/10.1016/j.det.2013.07.002), indexed in Pubmed: [24075555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24075555/).
9. Berking C, Hauschild A, Kölbl O, et al. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111(22): 389–395, doi: [10.3238/arztebl.2014.0389](https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0389), indexed in Pubmed: [24980564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980564/).
10. Rutkowski P, Owczarek W, Nejc D, et al. Skin carcinomas. *Oncol Clin Pract*. 2020; 16(4): 143–162, doi: [10.5603/ocp.2020.0018](https://doi.org/10.5603/ocp.2020.0018).
11. Bologni JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. Elsevier Saunders 2012.
12. Nawrocka A, Owczarek W. Zasady diagnostyki u pacjentów z nowotworem skóry. *Chirurgia Po Dyplomie* 2014.
13. Rutkowski P, Owczarek W. *Dermatochirurgia*. Via Medica, Gdańsk 2018.
14. Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (22.03.2020; 15.02.2021).
15. Lesiak A, Czuwara J, Kamińska-Winciorek G, et al. Basal cell carcinoma. Diagnostic and therapeutic recommendations of Polish Dermatological Society. *Dermatology Review*. 2019; 106(2): 107–126, doi: [10.5114/dr.2019.85572](https://doi.org/10.5114/dr.2019.85572).
16. Lesiak A, Czuwara J, Kamińska-Winciorek G, et al. Squamous cell carcinoma and Merkel-cell carcinoma. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatology Review*. 2019; 106(2): 127–149, doi: [10.5114/dr.2019.85573](https://doi.org/10.5114/dr.2019.85573).
17. Choudhury K, Volkmer B, Greinert R, et al. Effectiveness of skin cancer screening programmes. *Br J Dermatol*. 2012; 167 Suppl 2: 94–98, doi: [10.1111/j.1365-2133.2012.11091.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11091.x), indexed in Pubmed: [22881593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22881593/).
18. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. International League of Dermatological Societies, European Dermatology Forum. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29(11): 2069–2079, doi: [10.1111/jdv.13180](https://doi.org/10.1111/jdv.13180), indexed in Pubmed: [26370093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26370093/).
19. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31 Suppl 2: 5–7, doi: [10.1111/jdv.14151](https://doi.org/10.1111/jdv.14151), indexed in Pubmed: [28263020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28263020/).
20. Garrett GL, Yuan JT, Shin TM, et al. Transplant Skin Cancer Network (TSCN). Validity of skin cancer malignancy reporting to the Organ Procurement Transplant Network: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(2): 264–269, doi: [10.1016/j.jaad.2017.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.003), indexed in Pubmed: [29031659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031659/).
21. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, et al. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019; 118: 10–34, doi: [10.1016/j.ejca.2019.06.003](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.003), indexed in Pubmed: [31288208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31288208/).
22. Patel G, Armstrong AW, Eisen DB. Efficacy of photodynamic therapy vs other interventions in randomized clinical trials for the treatment of actinic keratoses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2014; 150(12): 1281–1288, doi: [10.1001/jamadermatol.2014.1253](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.1253), indexed in Pubmed: [25162181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25162181/).
23. Owczarek W, Rutkowski P, Słowińska M, et al. Zalecenia dotyczące leczenia raka podstawonokomórkowego i raka kolczystokomórkowego przygotowane przez Sekcję Onkologiczną Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Sekcję Akademia Czerniaka Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. *Onkol Prakt Klin Edu*. 2015; 1(2): 96–106.
24. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, et al. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12: CD004415, doi: [10.1002/14651858.CD004415.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004415.pub2), indexed in Pubmed: [23235610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235610/).
25. McGillis ST, Fein H. Topical treatment strategies for non-melanoma skin cancer and precursor lesions. *Semin Cutan Med Surg*. 2004; 23(3): 174–183, doi: [10.1016/j.sder.2004.06.005](https://doi.org/10.1016/j.sder.2004.06.005), indexed in Pubmed: [15584683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15584683/).
26. Hansen EK, Roach M. *Handbook of evidence-based radiation oncology* 2nd ed. Springer, New York 2010.
27. Hernández-Machin B, Borrego L, Gil-García M, et al. Office-based radiation therapy for cutaneous carcinoma: evaluation of 710 treatments. *Int J Dermatol*. 2007; 46(5): 453–459, doi: [10.1111/j.1365-4632.2006.03108.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2006.03108.x), indexed in Pubmed: [17472670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17472670/).
28. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989; 15(3): 315–328, doi: [10.1111/j.1524-4725.1989.tb03166.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1989.tb03166.x), indexed in Pubmed: [2646336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2646336/).
29. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989; 15(4): 424–431, doi: [10.1111/j.1524-4725.1989.tb03249.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1989.tb03249.x), indexed in Pubmed: [2925988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2925988/).
30. Rowe D, Carroll R, Day C. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26(6): 976–990, doi: [10.1016/0190-9622\(92\)70144-5](https://doi.org/10.1016/0190-9622(92)70144-5).
31. Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer*. 1997; 76(1): 100–106, doi: [10.1038/bjc.1997.343](https://doi.org/10.1038/bjc.1997.343), indexed in Pubmed: [9218740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9218740/).
32. Garbutcheon-Singh KB, Veness MJ. The role of radiotherapy in the management of non-melanoma skin cancer. *Australas J Dermatol*. 2019; 60(4): 265–272, doi: [10.1111/ajd.13025](https://doi.org/10.1111/ajd.13025), indexed in Pubmed: [30931531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30931531/).
33. Fort M, Guet S, Colson-Durand L, et al. Role of radiation therapy in non-melanoma cancers, lymphomas and sarcomas of the skin: Systematic review and best practice in 2016. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 99: 200–213, doi: [10.1016/j.critrevonc.2016.01.001](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.01.001), indexed in Pubmed: [26839172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26839172/).
34. Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, et al. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88(24): 1848–1853, doi: [10.1093/jnci/88.24.1848](https://doi.org/10.1093/jnci/88.24.1848), indexed in Pubmed: [8961975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8961975/).
35. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, et al. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol*. 2000; 136(8): 1007–1011, doi: [10.1001/archderm.136.8.1007](https://doi.org/10.1001/archderm.136.8.1007), indexed in Pubmed: [10926736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10926736/).
36. Perkins JL, Liu Y, Mitby PA, et al. Nonmelanoma skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2005; 23(16): 3733–3741, doi: [10.1200/JCO.2005.06.237](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.237), indexed in Pubmed: [15923570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15923570/).
37. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012; 366(23): 2171–2179, doi: [10.1056/NEJMoa1113713](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113713), indexed in Pubmed: [22670903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22670903/).
38. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, et al. ERIVANCE BCC Investigators. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 332, doi: [10.1186/s12885-017-3286-5](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3286-5), indexed in Pubmed: [28511673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28511673/).
39. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*. 2017; 86: 334–348, doi: [10.1016/j.ejca.2017.08.022](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.022), indexed in Pubmed: [29073584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29073584/).
40. Słowińska M, Dudzisz-Słędz M, Sobczuk P, et al. Analysis of efficacy and safety of vismodegib therapy in patients with advanced basal cell carcinoma - real world multicenter cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/jdv.18070](https://doi.org/10.1111/jdv.18070), indexed in Pubmed: [35279879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35279879/).
41. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366(23): 2180–2188, doi: [10.1056/NEJMoa1113538](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113538), indexed in Pubmed: [22670904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22670904/).
42. Erdem GU, Sendur MA, Ozdemir NY, et al. A comprehensive review of the role of the hedgehog pathway and vismodegib in the management

- of basal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31(4): 743–756, doi: [10.1185/03007995.2015.1018988](https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1018988), indexed in Pubmed: [25690490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25690490/).
43. Peris K, Licitra L, Ascierto PA, et al. Identifying locally advanced basal cell carcinoma eligible for treatment with vismodegib: an expert panel consensus. *Future Oncol.* 2015; 11(4): 703–712, doi: [10.2217/fo.14.281](https://doi.org/10.2217/fo.14.281), indexed in Pubmed: [25686123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25686123/).
 44. Proctor AE, Thompson LA, O'Bryant CL. Vismodegib: an inhibitor of the Hedgehog signaling pathway in the treatment of basal cell carcinoma. *Ann Pharmacother.* 2014; 48(1): 99–106, doi: [10.1177/1060028013506696](https://doi.org/10.1177/1060028013506696), indexed in Pubmed: [24259609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24259609/).
 45. Dreno B, Basset-Seguín N, Caro I, et al. Clinical benefit assessment of vismodegib therapy in patients with advanced basal cell carcinoma. *Oncologist.* 2014; 19(8): 790–796, doi: [10.1634/theoncologist.2014-0003](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0003), indexed in Pubmed: [25001266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25001266/).
 46. Lear JT, Migden MR, Lewis KD, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2018; 32(3): 372–381, doi: [10.1111/jdv.14542](https://doi.org/10.1111/jdv.14542), indexed in Pubmed: [28846163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846163/).
 47. 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, doi: [10.1056/NEJMoa1805131](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805131), indexed in Pubmed: [29863979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29863979/).
 48. Migden M, Khushalani N, Chang A, 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, doi: [10.1016/s1470-2045\(19\)30728-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30728-4).
 49. Migden MR, Khushalani NI, Chang AL, 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, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30728-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30728-4), indexed in Pubmed: [31952975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952975/).
 50. Rischin D, Khushalani N, Schmults C, et al. Phase II study of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl): 10018–10018, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.10018](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.10018).
 51. Stratigos A, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(6): 848–857, doi: [10.1016/s1470-2045\(21\)00126-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00126-1).
 52. Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, et al. Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer.* 2017; 5: 23, doi: [10.1186/s40425-017-0228-3](https://doi.org/10.1186/s40425-017-0228-3), indexed in Pubmed: [28344809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28344809/).
 53. Ikeda S, Goodman AM, Cohen PR, et al. Metastatic basal cell carcinoma with amplification of PD-L1: exceptional response to anti-PD1 therapy. *NPJ Genom Med.* 2016; 1, doi: [10.1038/npjgenmed.2016.37](https://doi.org/10.1038/npjgenmed.2016.37), indexed in Pubmed: [27942391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27942391/).
 54. Stevenson ML, Wang CQF, Abikhair M, et al. Expression of Programmed Cell Death Ligand in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Treatment of Locally Advanced Disease With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* 2017; 153(4): 299–303, doi: [10.1001/jamadermatol.2016.5118](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5118), indexed in Pubmed: [28259107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28259107/).
 55. Ran X, Yang K. Inhibitors of the PD-1/PD-L1 axis for the treatment of head and neck cancer: current status and future perspectives. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 2007–2014, doi: [10.2147/DDDT.S140687](https://doi.org/10.2147/DDDT.S140687), indexed in Pubmed: [28721019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28721019/).
 56. Nagasaka M, Zaki M, Kim H, et al. PD1/PD-L1 inhibition as a potential radiosensitizer in head and neck squamous cell carcinoma: a case report. *J Immunother Cancer.* 2016; 4: 83, doi: [10.1186/s40425-016-0187-0](https://doi.org/10.1186/s40425-016-0187-0), indexed in Pubmed: [27895920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27895920/).
 57. Tran DC, Colevas AD, Chang AL. Follow-up on Programmed Cell Death 1 Inhibitor for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2017; 153(1): 92–94, doi: [10.1001/jamadermatol.2016.3884](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.3884), indexed in Pubmed: [27784038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27784038/).
 58. Ran X, Yang K. Inhibitors of the PD-1/PD-L1 axis for the treatment of head and neck cancer: current status and future perspectives. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 2007–2014, doi: [10.2147/DDDT.S140687](https://doi.org/10.2147/DDDT.S140687), indexed in Pubmed: [28721019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28721019/).
 59. Hauschild A, Eichstaedt J, Möbus L, et al. Regression of melanoma metastases and multiple non-melanoma skin cancers in xeroderma pigmentosum by the PD1-antibody pembrolizumab. *Eur J Cancer.* 2017; 77: 84–87, doi: [10.1016/j.ejca.2017.02.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.026), indexed in Pubmed: [28365530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365530/).
 60. Arits A, Mosterd K, Essers B, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(7): 647–654, doi: [10.1016/s1470-2045\(13\)70143-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70143-8).
 61. Morton CA, Szeimies RM, Basset-Seguín N, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications - actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2019; 33(12): 2225–2238, doi: [10.1111/jdv.16017](https://doi.org/10.1111/jdv.16017), indexed in Pubmed: [31779042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31779042/).
 62. Cohen DK, Lee PK. Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancers. *Cancers (Basel).* 2016; 8(10), doi: [10.3390/cancers8100090](https://doi.org/10.3390/cancers8100090), indexed in Pubmed: [27782043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27782043/).
 63. Christensen E, Mørk C, Skogvoll E. High and sustained efficacy after two sessions of topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for basal cell carcinoma: a prospective, clinical and histological 10-year follow-up study. *Br J Dermatol.* 2012; 166(6): 1342–1348, doi: [10.1111/j.1365-2133.2012.10878.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10878.x), indexed in Pubmed: [22309486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22309486/).
 64. Zou Y, Zhao Y, Yu J, et al. Photodynamic therapy versus surgical excision to basal cell carcinoma: meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2016; 15(4): 374–382, doi: [10.1111/jocd.12236](https://doi.org/10.1111/jocd.12236), indexed in Pubmed: [27363535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27363535/).
 65. Vinciullo C, Elliott T, Francis D, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for 'difficult-to-treat' basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2005; 152(4): 765–772, doi: [10.1111/j.1365-2133.2005.06484.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06484.x), indexed in Pubmed: [15840111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15840111/).
 66. Basset-Seguín N, Bissonnette R, Girard C, et al. Consensus recommendations for the treatment of basal cell carcinomas in Gorlin syndrome with topical methylaminolaevulinate-photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2014; 28(5): 626–632, doi: [10.1111/jdv.12150](https://doi.org/10.1111/jdv.12150), indexed in Pubmed: [23581795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23581795/).
 67. Cabete J, Rafael M, Cravo M, et al. Long-term recurrence of non-melanoma skin cancer after topical methylaminolevulinate photodynamic therapy in a dermatology department. *An Bras Dermatol.* 2015; 90(6): 846–850, doi: [10.1590/abd1806-4841.20154080](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20154080), indexed in Pubmed: [26734866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26734866/).
 68. Morton CA, Horn M, Leman J, et al. A randomized, placebo-controlled, European study comparing MAL-PDT with cryotherapy and 5-fluorouracil in subjects with Bowen's disease. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 729–735.
 69. Lehmann P. Methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy: a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2007; 156(5): 793–801, doi: [10.1111/j.1365-2133.2007.07833.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07833.x), indexed in Pubmed: [17419691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17419691/).
 70. Truchuelo M, Fernández-Guarino M, Fleita B, et al. Effectiveness of photodynamic therapy in Bowen's disease: an observational and descriptive study in 51 lesions. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2012; 26(7): 868–874, doi: [10.1111/j.1468-3083.2011.04175.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04175.x), indexed in Pubmed: [21740466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21740466/).
 71. Cavicchini S, Serini SM, Fiorani R, et al. Long-term follow-up of methylaminolevulinate (MAL)-PDT in difficult-to-treat cutaneous Bowen's disease. *Int J Dermatol.* 2011; 50(8): 1002–1005, doi: [10.1111/j.1365-4632.2011.04962.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.04962.x), indexed in Pubmed: [21781078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21781078/).
 72. López N, Meyer-Gonzalez T, Herrera-Acosta E, et al. Photodynamic therapy in the treatment of extensive Bowen's disease. *J Dermatolog Treat.* 2012; 23(6): 428–430, doi: [10.3109/09546634.2011.590789](https://doi.org/10.3109/09546634.2011.590789), indexed in Pubmed: [21787214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21787214/).
 73. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1972; 105(1): 107–110, indexed in Pubmed: [5009611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5009611/).
 74. Wolf-Peeters CDe, Marien K, Mebis J, et al. A cutaneous apudoma or merkel cell tumor? A morphologically recognizable tumor with a biological and histological malignant aspect in contrast with its clinical behavior. *Cancer.* 1980; 46(8): 1810–1816, doi: [10.1002/1097-0142\(19801015\)46:8<1810::aid-cnrcr2820460819>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19801015)46:8<1810::aid-cnrcr2820460819>3.0.co;2-7).
 75. Agelli M, Clegg L. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(5): 832–841, doi: [10.1016/s0190-9622\(03\)02108-x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(03)02108-x).
 76. Reichgelt BA, Visser O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993-2007. *Eur J Cancer.* 2011; 47(4): 579–585, doi: [10.1016/j.ejca.2010.11.002](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.11.002), indexed in Pubmed: [21144740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21144740/).
 77. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, et al. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol.* 2010; 37(1): 20–27, doi: [10.1111/j.1600-0560.2009.01370.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2009.01370.x), indexed in Pubmed: [19638070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638070/).
 78. Sadeghinia A, Ghanadan A, Ehsani A, et al. Can dermoscopy open a new way to diagnosing Merkel cell carcinoma? *Int J Dermatol.* 2019; 58(3): e68–e71, doi: [10.1111/ijd.14386](https://doi.org/10.1111/ijd.14386), indexed in Pubmed: [30675720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30675720/).
 79. Michalak-Stoma A, Małkińska K, Krasowska D. Usefulness of Dermoscopy to Provide Accurate Assessment of Skin Cancers. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2021; 14: 733–746, doi: [10.2147/CCID.S305924](https://doi.org/10.2147/CCID.S305924), indexed in Pubmed: [34234499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34234499/).
 80. Dalle S, Parmentier L, Moscarella E, et al. Dermoscopy of Merkel cell carcinoma. *Dermatology.* 2012; 224(2): 140–144, doi: [10.1159/000337411](https://doi.org/10.1159/000337411), indexed in Pubmed: [22487601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22487601/).

81. Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8(2): 153–158, indexed in Pubmed: [10067813](#).
82. Lunder EJ, Stern RS. Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med.* 1998; 339(17): 1247–1248, doi: [10.1056/NEJM199810223391715](#), indexed in Pubmed: [9786759](#).
83. Engels E, Frisch M, Goedert J, et al. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet.* 2002; 359(9305): 497–498, doi: [10.1016/s0140-6736\(02\)07668-7](#).
84. Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation.* 1999; 68(11): 1717–1721, doi: [10.1097/00007890-199912150-00015](#), indexed in Pubmed: [10609948](#).
85. Koljonen V, Kukko H, Tukiainen E, et al. Incidence of Merkel cell carcinoma in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(10): 3231–3235, doi: [10.1093/ndt/gfp334](#), indexed in Pubmed: [19586970](#).
86. Feng H, Shuda M, Chang Y, et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 2008; 319(5866): 1096–1100, doi: [10.1126/science.1152586](#), indexed in Pubmed: [18202256](#).
87. Kassem A, Schöpflin A, Diaz C, et al. Frequent detection of Merkel cell polyomavirus in human Merkel cell carcinomas and identification of a unique deletion in the VP1 gene. *Cancer Res.* 2008; 68(13): 5009–5013, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-08-0949](#), indexed in Pubmed: [18593898](#).
88. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(3): 375–381, doi: [10.1016/j.jaad.2007.11.020](#), indexed in Pubmed: [18280333](#).
89. Allen PJ, Zhang ZF, Coit DG. Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg.* 1999; 229(1): 97–105, doi: [10.1097/0000658-199901000-00013](#), indexed in Pubmed: [9923806](#).
90. Merkel Cell Carcinoma. NCCN Guidelines. Version 1. 2020.
91. Bichakjian CK, Nghiem P, Johnson T, Wright CL, Sober AJ. Merkel Cell Carcinoma. *AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition.* Springer 2017.
92. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(11): 3564–3571, doi: [10.1245/s10434-016-5266-4](#), indexed in Pubmed: [27198511](#).
93. Oram CW, Bartus CL, Purcell SM. Merkel cell carcinoma: a review. *Cutis.* 2016; 97(4): 290–295, indexed in Pubmed: [27163912](#).
94. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015; 51(16): 2396–2403, doi: [10.1016/j.ejca.2015.06.131](#), indexed in Pubmed: [26257075](#).
95. Gupta SG, Wang LC, Peñas PF, et al. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol.* 2006; 142(6): 685–690, doi: [10.1001/archderm.142.6.685](#), indexed in Pubmed: [16785370](#).
96. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol.* 2005; 23(10): 2300–2309, doi: [10.1200/JCO.2005.02.329](#), indexed in Pubmed: [15800320](#).
97. Strom T, Carr M, Zager JS, et al. Radiation Therapy is Associated with Improved Outcomes in Merkel Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23(11): 3572–3578, doi: [10.1245/s10434-016-5293-1](#), indexed in Pubmed: [27251134](#).
98. Garneski KM, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57(1): 166–169, doi: [10.1016/j.jaad.2007.03.011](#), indexed in Pubmed: [17482714](#).
99. Poulsen M, Rischin D, Walpole E, et al. Trans-Tasman Radiation Oncology Group. High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study--TROG 96:07. *J Clin Oncol.* 2003; 21(23): 4371–4376, doi: [10.1200/JCO.2003.03.154](#), indexed in Pubmed: [14645427](#).
100. Poulsen MG, Rischin D, Porter I, et al. Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(1): 114–119, doi: [10.1016/j.ijrobp.2005.04.042](#), indexed in Pubmed: [16125873](#).
101. Topalian S, Bhatia S, Kudchadkar R, et al. Nivolumab (Nivo) as neoadjuvant therapy in patients with resectable Merkel cell carcinoma (MCC) in CheckMate 358. *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_suppl): 9505–9505, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9505](#).
102. Schadendorf D, Lebbé C, Zur Hausen A, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer.* 2017; 71: 53–69, doi: [10.1016/j.ejca.2016.10.022](#), indexed in Pubmed: [27984768](#).
103. Kaufman H, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(10): 1374–1385, doi: [10.1016/s1470-2045\(16\)30364-3](#).
104. Nghiem P, Bhatia S, Brohl A, 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(15_suppl): 9507–9507, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9507](#).
105. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2018; 6(1): 7, doi: [10.1186/s40425-017-0310-x](#), indexed in Pubmed: [29347993](#).
106. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1), doi: [10.1136/jitc-2020-000674](#), indexed in Pubmed: [32414862](#).
107. Bullement A, D'Angelo S, Amin A, et al. Predicting overall survival in patients (pts) with treatment-naive metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC) treated with avelumab. *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_suppl): e21620–e21620, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e21620](#).
108. D'Angelo SP, et al. First-line avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: primary analysis after ≥15 months of follow-up from JAVELIN Merkel 200, a registrational phase 2 trial. *SITC.* 2019: P362.
109. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2016; 374(26): 2542–2552, doi: [10.1056/NEJMoa1603702](#), indexed in Pubmed: [27093365](#).
110. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol.* 2019; 37(9): 693–702, doi: [10.1200/JCO.18.01896](#), indexed in Pubmed: [30726175](#).
111. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, et al. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8(3): 204–208, doi: [10.1007/s10434-001-0204-4](#), indexed in Pubmed: [11314935](#).
112. Nelson B, Hamlet K, Gillard M, et al. Sebaceous carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1995; 33(1): 1–15, doi: [10.1016/0190-9622\(95\)90001-2](#).
113. Nijhawan N, Ross MI, Diba R, et al. Experience with sentinel lymph node biopsy for eyelid and conjunctival malignancies at a cancer center. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2004; 20(4): 291–295, doi: [10.1097/01.iop.00000131733.36054.36](#), indexed in Pubmed: [15266143](#).
114. Shields JA, Demirci H, Marr BP, et al. Sebaceous carcinoma of the ocular region: a review. *Surv Ophthalmol.* 2005; 50(2): 103–122, doi: [10.1016/j.survophthal.2004.12.008](#), indexed in Pubmed: [15749305](#).
115. Song A, Carter KD, Syed NA, et al. Sebaceous cell carcinoma of the ocular adnexa: clinical presentations, histopathology, and outcomes. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2008; 24(3): 194–200, doi: [10.1097/IOP.0b013e31816d925f](#), indexed in Pubmed: [18520834](#).
116. Paties C, Taccagni G, Papotti M, et al. Apocrine carcinoma of the skin. A clinicopathologic, immunocytochemical, and ultrastructural study. *Cancer.* 1993; 71(2): 375–381, doi: [10.1002/1097-0142\(19930115\)71:2<375::aid-cnrcr2820710218>3.0.co;2-4](#).
117. Mehta NJ, Torno R, Sorra T. Extramammary Paget's disease. *South Med J.* 2000; 93(7): 713–715, indexed in Pubmed: [10923963](#).
118. Pucevich B, Catinchi-Jaime S, Ho J, et al. Invasive primary ductal apocrine adenocarcinoma of axilla: A case report with immunohistochemical profiling and a review of literature. *Dermatol Online J.* 2008; 14(6), doi: [10.5070/d33zc2p6qn](#).
119. Chiller K, Passaro D, Scheuller M, et al. Microcystic adnexal carcinoma: forty-eight cases, their treatment, and their outcome. *Arch Dermatol.* 2000; 136(11): 1355–1359, doi: [10.1001/archderm.136.11.1355](#), indexed in Pubmed: [11074698](#).
120. Plachta I, Kleibert M, Czarnecka AM, et al. Current Diagnosis and Treatment Options for Cutaneous Adnexal Neoplasms with Apocrine and Eccrine Differentiation. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(10), doi: [10.3390/ijms22105077](#), indexed in Pubmed: [34064849](#).
121. Mehregan A. Eccrine Adenocarcinoma. *Archives of Dermatology.* 1983; 119(2): 104, doi: [10.1001/archderm.1983.01650260012008](#).
122. Yeung KY, Stinson J. Mucinous (adenocystic) carcinoma of sweat glands with widespread metastasis: Case report with ultrastructural study. *Cancer.* 1977; 39(6): 2556–2562, doi: [10.1002/1097-0142\(197706\)39:6<2556::aid-cnrcr2820390637>3.0.co;2-d](#).
123. Plachta I, Kleibert M, Czarnecka AM, et al. Current Diagnosis and Treatment Options for Cutaneous Adnexal Neoplasms with Follicular Differentiation. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(9), doi: [10.3390/ijms22094759](#), indexed in Pubmed: [33946233](#).