

# Raki skóry

Skin carcinomas

**Redakcja:**

**Piotr Rutkowski, Witold Owczarek**

**Zespół autorski:**

**Piotr Rutkowski<sup>1</sup>, Witold Owczarek<sup>2</sup>, Dariusz Nejc<sup>3</sup>, Arkadiusz Jeziorski<sup>3</sup>,  
Wojciech M. Wysocki<sup>4</sup>, Monika Słowińska<sup>2</sup>, Monika Dudzisz-Śledź<sup>1</sup>, Piotr Wiśniewski<sup>1</sup>,  
Hanna Koseła-Paterczyk<sup>1</sup>, Dorota Kiprian<sup>1</sup>, Tomasz Świtaj<sup>1</sup>, Marcin Zdzienicki<sup>1</sup>,  
Adam Maciejczyk<sup>5</sup>, Lidia Rudnicka<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

<sup>3</sup>Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

<sup>4</sup>Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

<sup>5</sup>Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

<sup>6</sup>Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Kliniczny im. Dzieciątka Jezus

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Rutkowski P, Owczarek W, Nejc D et al. Skin carcinomas. *Oncol Clin Pract* 2018; 14: 129–147. DOI: 10.5603/OCP.2018.0019.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Słowa kluczowe:** skóra, rak, wismodegib, rak z komórek Merkla, awelumab

**Key words:** skin, carcinoma, wismodegib, Merkel cell carcinoma, avelumab

## Spis treści

<b>Wstęp</b> .....	<b>140</b>
<b>Epidemiologia</b> .....	<b>140</b>
<b>Rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry</b> .....	<b>140</b>
Czynniki ryzyka.....	140
Diagnostyka.....	141
Ocena czynników rokowniczych i stopnia zaawansowania.....	143
Leczenie.....	143
Obserwacja po zakończonym leczeniu onkologicznym.....	151
Zapobieganie zachorowaniu na raka skóry.....	152
<b>Rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny rak skóry)</b> .....	<b>152</b>
Etiologia.....	152
Diagnostyka.....	152
Stopnie zaawansowania klinicznego, rokowanie.....	153
Leczenie.....	153
<b>Inne rzadkie raki skóry</b> .....	<b>155</b>
Rak wywodzący się z gruczołów łojowych ( <i>sebaceous carcinoma</i> ).....	155
Gruczolakorak apokrynowy ( <i>apocrine adenocarcinoma</i> ).....	155
Raki gruczołów potowych ( <i>eccrine carcinoma</i> ).....	155
Raki wywodzące się z mieszków włosowego.....	156
<b>Piśmiennictwo</b> .....	<b>156</b>

*Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem wartości naukowych dowodów i kategorii rekomendacji. Zasady postępowania powinny być zawsze interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze*

odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur.

#### 1. Jakość naukowych dowodów

I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)

III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych

IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce lub/i opiniach ekspertów

#### 2. Kategorie rekomendacji

A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

C — Wskazania określane indywidualnie

## Wstęp

Raki skóry, w tym przede wszystkim rak podstawonokomórkowy (BCC, *basal cell carcinoma*) oraz rak kolczystokomórkowy (SCC, *squamous cell carcinoma*) [98% raków skóry], są najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi występującymi wśród osób rasy kaukaskiej. Raki skóry, w anglosaskim piśmiennictwie określane jako „niebarwnikowe nowotwory skóry” (NMSC, *non-melanoma skin cancers*), stanowią około 1/3 wszystkich rejestrowanych raków występujących u ludzi.

Mimo że rzadko prowadzą one do powstawania przerzutów i zgonu chorego, to stanowią bardzo istotny problem kliniczny. Raki te cechują się naciekaniem okolicznych tkanek i niszczeniem sąsiadujących struktur, takich jak kości i chrząstki, co skutkuje między innymi defektami estetycznymi i pogorszeniem jakości życia, jak również odpowiadają za znaczną chorobowość w społeczeństwie. Natomiast wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (tzn. osób w trakcie przewlekłej immunosupresji, z genetyczną predyspozycją do zachorowania na nowotwory skóry indukowane promieniowaniem UV) omawiane raki przebiegają agresywnie i mogą prowadzić do śmierci. Należy podkreślić, że u chorych, którzy chorowali na raka skóry, częściej niż w populacji ogólnej rozpoznaje się inne nowotwory skóry, w tym czerniaka.

Należy zaznaczyć, że niniejsze opracowanie nie obejmuje problematyki dotyczącej stanów przednowotworowych (m.in. rogowacenia słonecznego) ani raków kolczystokomórkowych czy płaskonabłonkowych zlokalizowanych w obrębie narządów płciowych, łożyska paznokci i jamy ustnej [1–13].

## Epidemiologia

Raki skóry stanowią 75% wszystkich rozpoznawanych nowotworów złośliwych. Ryzyko zachorowania na te nowotwory w ciągu życia (u osób rasy kaukaskiej) przekracza 20%. Zachorowalność wykazuje tendencję

rosnącą wraz z wiekiem pacjentów (najwięcej zachorowań notuje się w 8. dekadzie życia). W 2011 roku w Polsce zarejestrowano 11 439 nowych zachorowań (5408 u mężczyzn i 6031 u kobiet), co odpowiada zachorowalności odpowiednio 7,5% i 8,3%. Niestety w tej grupie nowotworów należy spodziewać się znacznego stopnia niedoszacowania wynikającego z niepełnej sprawozdawczości do Krajowego Rejestru Nowotworów.

Najczęstszym rakiem skóry jest rak podstawonokomórkowy (BCC), stanowiący 80% raków skóry, na drugim miejscu plasuje się rak kolczystokomórkowy (SCC) — 15–20% zachorowań [10, 13]. Inne postacie raków skóry są znacząco rzadsze [1–13].

## Rak podstawonokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry

### Czynniki ryzyka

Szybko rosnąca zachorowalność na BCC i SCC spowodowana jest nadmierną ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe.

Główne czynniki odpowiadające za coraz częstsze występowanie BCC i SCC to: zmiana stylu życia, sposobu ubierania się, „moda” na opaleniznę, migracje ludzi o fototypie I, II i III skóry w regiony świata o dużym nasłonecznieniu, zamieszkiwanie w rejonach górskich lub niskich szerokości geograficznych, korzystanie z lamp emitujących promieniowanie UV (tzw. solariów). Istotnym czynnikiem rozwoju BCC i SCC jest narażenie zawodowe na promieniowanie UV u osób wykonujących pracę na świeżym powietrzu i niestosujących żadnej formy fotoprotekcji [1–11]. W tabeli 1 zgromadzono czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

W większości BCC stwierdza się aktywację szlaku Hedgehog (Hh), głównie w postaci inaktywacji receptora PTCH1 (Patched 1) lub onkogennej aktywacji receptora SMO (Smoothed). W zespole Gorlina-Goltza (*nevroid*

Tabela 1. Czynniki ryzyka rozwoju raka skóry [1, 2]

Czynniki ryzyka rozwoju raka skóry		SCC	BCC
Czynniki środowiskowe	Kumulacyjna dawka UV		×
	Intensywne przerywane kąpiele słoneczne	×	
	Promieniowanie jonizujące	×	×
	Ekspozycja na substancje chemiczne*	×	(×)
	Infekcje HPV	×	
	Nikotynizm	×	
Czynniki genetyczne	I fenotyp skóry	×	×
	Skóra pergaminowa i barwnikowa	×	×
	Albinizm „oczno-skróny”	×	(×)
	Nabłonkowa dysplazja brodawkowata	×	
	Pęcherzowe oddzielanie się naskórka	×	
	Zespół Fergusona-Smitha	×	
	Zespół Muira-Torre’a	×	(×)
	Zespół Bazexa		×
	Zespół Rombo		×
	Zespół Gorlina-Goltza		×
Przewlekłe choroby skóry	Przewlekłe niegojące się owrzodzenia	×	
	Długo utrzymujący się: — toczeń rumieniowaty skórny — liszaj płaski (nadżerkowy) — liszaj twardzinowy	×	
	Porokeratoza	×	
	Znamię łojowe		×
Immunosupresja	Stan po przeszczepie narządu	×	(×)
	Innego rodzaju immunosupresja, np. zespół AIDS, zakażenie HPV	×	

\*Arsen, olej mineralny, smoła węglowa, sadza, iperyt azotowy, aromatyczne związki policykliczne — pochodne bifenylu, 4,4'-bipyrydyli, psoralen (z UVA) [1–11]  
BCC (*basal cell carcinoma*) — rak podstawnokomórkowy; SCC (*squamous cell carcinoma*) — rak kolczystokomórkowy; HPV (*human papilloma virus*) — wirus brodawczaka ludzkiego

*basal cell syndrome*), który jest autosomalnie dominującą chorobą charakteryzującą się występowaniem mnogich BCC, nieprawidłowościami w rozwoju twarzy i szkieletu, zwiększonym ryzykiem zachorowania na *medulloblastoma* i *rhabdomyosarcoma*, stwierdza się zaburzenia genu kodującego receptora inhibitorowego PTCH1.

## Diagnostyka

Rozpoznanie wstępne ustala się na podstawie badania podmiotowego i charakterystycznego dla BCC i SCC obrazu klinicznego zmiany skórnej. W obrębie głowy i szyi zlokalizowanych jest 80% raków skóry, pozostałe 20% występuje na kończynach i tułowi.

Raki skóry odznaczają się częstym wieloogniskowym rozwojem, w szczególności dotyczy to chorych po 70. roku życia o znacznym stopniu fotouszkodzenia skóry, BCC z reguły rośnie powoli. Nierzadko u tych chorych stwierdza się nawet kilkanaście ognisk raka podstaw-

nokomórkowego, liczne ogniska rogowacenia słonecznego i ogniska choroby Bowena lub czerniaki. Z uwagi na tę cechę kliniczną bardzo istotne jest precyzyjne przeprowadzenie badania podmiotowego i przedmiotowego, w tym oceny całej skóry. Wobec udowodnionej w licznych publikacjach przydatności dermoskopii w diagnostyce wczesnych nowotworów skóry zaleca się, aby tę szybką i nieinwazyjną metodę diagnostyczną traktować jako stały element badania przedmiotowego. Szczególnie ważne jest wykonanie badania dermatoskopowego w przypadkach nietypowych, wymagających wykluczenia zmian o odmiennej etiologii (diagnostyka różnicowa), przy ocenie zmian o niewielkim rozmiarze czy też różnicowaniu ognisk rogowacenia słonecznego z przedinwazyjnym SCC (*in situ*). Badanie to powinno być również wykorzystywane do oceny rozległości ogniska nowotworu przed planowanym leczeniem, a także do oceny radykalności tego leczenia i monitorowania pacjentów po leczeniu (tab. 2 i 3).

Podstawą rozpoznania jest badanie histopatologiczne biopsji wycinającej lub biopsji zmiany skórnej. Raport badania histopatologicznego, oprócz ustalenia typu histologicznego nowotworu, powinien również określić podtyp raka, szczególnie jeśli jest to podtyp z grupy wyższego ryzyka. W przypadku raka inwazyjnego należy podać największy wymiar oraz głębokość naciekania (w milimetrach). Niezbędnym elementem jest także określenie statusu marginesów chirurgicznych. Dodatkowym elementem uzupełniającym rozpoznanie histopatologiczne jest ocena naciekania naczyń i przetrzeni okołonurkowych. W przypadku wątpliwości dotyczących typu histologicznego (BCC vs. SCC) badanie należy uzupełnić co najmniej o podstawowy różnicujący panel immunohistochemiczny — BerEP4(+) CK5/6(–) w raku podstawnokomórkowym, CK5/6(+) i BerEP4(–) w raku kolczystokomórkowym.

Typ histopatologiczny nowotworu oraz stopień zaawansowania wraz z oceną stanu pacjenta będą miały decydujące znaczenie przy podejmowaniu dalszych decyzji. W przypadku klinicznego podejrzenia raka można wykonać radykalne wycięcie zmiany skórnej; w przypadku wątpliwości klinicznych konieczna jest biopsja zmiany i decyzja po otrzymaniu wyników badania histopatologicznego (biopsja fragmentu zmiany lub wycinająca — ta ostatnia ma również znaczenie terapeutyczne).

Podejrzenie zmiany inwazyjnej (objawiające się głębokim naciekiem, zajęciem tkanek i struktur położonych poniżej/w sąsiedztwie guza, tj. mięśni, kości, nerwów, węzłów chłonnych, gałki ocznej) jest wskazaniem do rozszerzenia diagnostyki o badania obrazowe (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) [1–6, 9–11]. W przypadku stwierdzenia w badaniu przedmiotowym lub w badaniu obrazowym powiększonych regionalnych węzłów chłonnych należy wykonać biopsję cienkoigłową lub pobrać cały węzeł do badania histopatologicznego [1–6, 9–11].

Tabela 2. Objawy dermoskopowe BCC i SCC i ich różnicowanie (na podstawie [7])

	Objawy dermoskopowe bezbarwnikowych BCC	Objawy dermoskopowe barwnikowych BCC	Objawy dermoskopowe bezbarwnikowych SCC	Objawy dermoskopowe barwnikowych SCC
<b>Stadium wczesne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Mlecznoróżowy/ różowy obszar bezstrukturalny</li> <li>— Nieregularnie rozszkiełnione drobne naczyń krwionośnych w obrębie zmiany</li> <li>— Cienkie rozgałęzione mikronaczynia krwionośne/ /teleangiectazje/małe atypowe naczyń nieregularnie rozmieszczone w obrębie białych obszarów zmiany</li> <li>— Naczynia korkociągowe</li> <li>— Drobne owrzodzenie</li> <li>— Drobny strup</li> <li>— Białe lśniące plamki i smugi (widoczne w świetle spolaryzowanym)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Szaroniebieskie kulki, kropki i plamki</li> <li>— Brązowe lub różowe kulki</li> <li>— Struktury koła ze szprychami</li> <li>— Struktury liścia klonu, brązowe lub niebieskoszare</li> <li>— + Cechy BCC bezbarwnikowego w stadium wczesnym</li> </ul>	<p><b>Rogowacenie słoneczne bezbarwnikowe:</b></p> <p><b>Na twarzy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— wzór truskawki = białe kółka na różowym tle = różowa/czerwona pseudosiatka</li> <li>— biała lub żółta łuska na powierzchni</li> <li>— cienkie faliste, skręcone naczyń wokół ujść mieszków włosowych</li> <li>— białe kółka otaczające żółty czop zlokalizowany w ujściu mieszka włosowego</li> <li>— białe rozety w ujściach mieszków włosowych (widoczne w świetle spolaryzowanym)</li> </ul> <p><b>Poza twarzą:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— biała/żółta łuska na powierzchni</li> <li>— cienkie nieregularne teleangiectazje</li> </ul> <p><b>Bowenoid actinic keratosis:</b></p> <p>Naczynia kłębuszkowate regularnie pokrywające całą powierzchnię zmiany</p> <p><b>Choroba Bowena (SCC <i>in situ</i>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— biała/żółta łuska na powierzchni zmiany</li> <li>— naczyń kłębuszkowate w klasterach; naczyń te mogą być widoczne jako czerwone drobne kropki lub kuleczki</li> <li>— drobne owrzodzenie/strup</li> </ul>	<p><b>Rogowacenie słoneczne barwnikowe:</b></p> <p><b>Na twarzy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— asymetryczne zabarwienie ujść mieszków włosowych</li> <li>— wzór obrączkowato-ziarnisty</li> <li>— struktury romboidalne</li> <li>— pseudosiatka utworzona przez żółtawe czopy rogowe w ujściach mieszków włosowych otoczone przez szare halo</li> </ul> <p><b>Barwnikowa odmiana choroby Bowena (SCC <i>in situ</i>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— brązowe lub szare kropki na obrzeżach zmiany ułożone w promienistych liniach</li> <li>— różowe lub w kolorze skóry bezstrukturalne obszary położone ekscentrycznie</li> <li>— naczyń kłębuszkowate/ /czerwone kropki rozmieszczone przypadkowo/ /w klasterach/na obrzeżu zmiany</li> <li>— złuszczenie powierzchni zmiany</li> </ul>
<b>Stadium późne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Grube ostre rozgałęzione naczyń krwionośnych widoczne na obrzeżach zmiany, skierowane ku jej centrum</li> <li>— Owrzodzenie</li> <li>— Strup</li> <li>— Białe lśniące plamki i smugi, objaw tęczy (widoczne w świetle spolaryzowanym)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Duże niebieskoszare gniazda jajowatych/ /owalnych struktur</li> <li>— + Cechy BCC bezbarwnikowego w stadium późnym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Centralnie położony żółty czop/ /masa keratyny/owrzodzenie otoczone koncentrycznie ułożonymi naczyńmi typu spinki do włosów/nieregularnymi naczyńmi linijnymi</li> <li>— Białe kółka na tle białych/różowych obszarów</li> <li>— Naczynia krwionośne (polimorficzne) otoczone są białym halo</li> <li>— Strup/strupki — czerwonopomarańczowy/brązowy, a nawet czarny/owrzodzenie</li> <li>— W części zmiany możliwe jest zaobserwowanie struktur typowych dla stadium wczesnego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Rozległe niebieskie zabarwienie</li> <li>— Nieregularnie rozmieszczone niebieskoszare struktury ziarniste</li> <li>— Jeśli obecne jest owrzodzenie, widoczny jest ciemnobrązowy lub czarny strup</li> <li>— Słabo widoczne naczyń</li> </ul>
<b>Różnicowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Przerzuty czerniaka/ /innych raków</li> <li>— Znamię spitz</li> <li>— Dermalne znamiona różowe/koloru skóry</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Znamiona</li> <li>— Czerniak</li> <li>— Przerzuty czerniaka</li> <li>— Brodawka łojotokowa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Znamię spitz</li> <li>— BCC bezbarwnikowy</li> <li>— Czerniak</li> <li>— Rogowak kolczystokomórkowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Czerniak/LMM (na twarzy)</li> <li>— Barwnikowy BCC</li> <li>— Rogowacenie liszajowe</li> </ul>

BCC (*basal cell carcinoma*) — rak podstawnokomórkowy; SCC (*squamous cell carcinoma*) — rak kolczystokomórkowy; LMM (*lentigo maligna melanoma*) — czerniak wywodzący się z plamy soczewicowatej

Tabela 3. Klasyfikacja rogowacenia słonecznego uznawanego obecnie za IEN lub SCC *in situ* (na podstawie [14–16])

Rozległość i liczba ognisk rogowacenia słonecznego (AK)	Obraz histopatologiczny	Obraz kliniczny
<b>Pojedyncze ogniska AK</b> ≥ 1 i ≤ 5 palpacyjnie lub wizualnie widocznych ognisk na danym obszarze lub okolicy ciała	<b>I typ AK = wczesny SCC <i>in situ</i></b> Obecność atypowych keratynocytów w warstwie podstawnej naskórka i w dolnej 1/3 naskórka	<b>Stopień I — łagodne</b> Ogniska bardziej wyczuwalne palpacyjnie niż widoczne gołym okiem
<b>Liczne ogniska AK</b> ≥ 6 palpacyjnie lub wizualnie widocznych ognisk na danym obszarze lub okolicy ciała	<b>II typ AK = wczesny SCC <i>in situ</i></b> Obecność atypowych keratynocytów w dolnych 2/3 naskórka	<b>Stopień II — umiarkowane</b> Ogniska są zarówno widoczne, jak i wyczuwalne palpacyjnie
<b>Pole kanceryzacji</b> ≥ 6 ognisk AK na danym obszarze lub okolicy ciała i rozległe ciągnące się obszary skóry przewlekłe uszkodzonej przez słońce z objawami hiperkeratozy	<b>III typ AK — Bowenoid AK/SCC <i>in situ</i></b> Obecność atypowych keratynocytów obejmujących dolne 2/3 do całej grubości naskórka	<b>Stopień III — ciężkie</b> Ogniska są pokryte grubą hiperkeratyczną łuską i są ewidentne
<b>Pacjenci w trakcie immunosupresji z objawami AK</b> Dowolna liczba i rozległość ognisk AK, immunosupresja	<b>Inwazyjny SCC</b> Gniazda keratynocytów wnikają do skóry właściwej Komórki nowotworowe są duże, posiadają obfitą, kwasochłoną cytoplazmę i wyraźnie powiększone jądra komórkowe Obecny jest różny stopień rogowacenia, mogą być widoczne perły rakowe Zależnie od stopnia zróżnicowania SCC różnie nasilone są pleomorfizm komórkowy, aktywność mitotyczna i cechy typowe dla nabłonka płaskiego Zależnie od odmiany histologicznej różnie wyrażony stan zapalny i odczyn ze strony podścieliska	<b>Podejrzanie inwazyjnego SCC</b> Przy wystąpieniu objawów: — kryteria większe: owrzodzenie, naciek, krwawienie, wielkość > 1 cm, szybkie powiększanie się zmiany, rumień — kryteria mniejsze: ból, świąd, zabarwienie, hiperkeratoza, wyczuwalność palpacyjna

AK (*actinic keratosis*) — rogowacenie słoneczne; BCC (*basal cell carcinoma*) — rak podstawnokomórkowy; SCC (*squamous cell carcinoma*) — rak kolczysto-komórkowy

Ocena czynników rokowniczych i stopnia zaawansowania

Kolejnym etapem jest ocena występowania czynników prognostycznych dotyczących konkretnej zmiany nowotworowej, które decydują o jej przynależności do grupy wysokiego lub niskiego ryzyka (tab. 4 i 5), oraz ocena stopnia zaawansowania według Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*), rewizja z 2009 roku i 2017 roku (tab. 6) [1–6, 9–11].

Leczenie

U chorych na raki skóry nadrzędnym celem postępowania jest doszczętne usunięcie tkanek nowotworowych (II, A). Dlatego w pierwszej kolejności należy wybierać metody odznaczające się największą doszczętnością i jednocześnie najmniejszym ryzykiem niepowodzenia miejscowego. Wybór terapii powinien być uwarunkowany:

- oceną kliniczną, liczebnością i rozmiarami ognisk raków skóry;
- typem histopatologicznym;
- stopniem inwazyjności nowotworu, ryzykiem jego nawrotu miejscowego i odległego;
- zachowaniem funkcji narządu/części ciała i ostatecznym efektem estetycznym okolicy poddanej leczeniu;
- skutecznością terapii ocenianą jako odsetek nawrotów w ciągu 4–6 miesięcy oraz 3–5 lat (weryfikowaną za pomocą badania przedmiotowego, dermoskopowego, histopatologicznego);
- tolerancją leczenia (dolegliwości bólowe, czas leczenia, działania niepożądane, ryzyko powikłań);
- dostępnością danej metody terapeutycznej;
- stanem immunokompetencji pacjenta;
- indywidualnymi preferencjami pacjenta.

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

Tabela 4. Ocena ryzyka dla raka kolczystokomórkowego (SCC) [1–6, 9–11]

Czynniki ryzyka nawrotu miejscowego i odległego SCC		
	Zmiana niskiego ryzyka	Zmiana wysokiego ryzyka
Lokalizacja i rozmiar	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/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	≥ 2 mm
	I–III poziom wg Clarka	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, adenoidosquamosus</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, genitalia, ręce i stopy

Tabela 5. Ocena ryzyka dla raka podstawnkomórkowego (BCC) [1, 17]

Czynniki ryzyka nawrotu BCC		
	Zmiana niskiego ryzyka	Zmiana wysokiego ryzyka
Lokalizacja i rozmiar	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/nawrotowy	Pierwotny	Nawrotowy
Immunosupresja	Nie	Tak
Wcześniejsza radioterapia	Nie	Tak
Typ histopatologiczny	Powierzchnowy Guzkowy <i>Fibroepithelioma</i> Rogowacjący Mieszkowocystowaty	Bliznowacający Twardzinopodobny Metatypowy Naciekający Zmiany mikroguzkowe w jakimkolwiek obszarze guza
Naciekanie okołonерwowe	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, genitalia, ręce i stopy

**Tabela 6. Klasyfikacja 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 $\leq 2$ cm z $< 2$ czynnikami wysokiego ryzyka <sup>#</sup>
T2	Nowotwór o największym wymiarze $> 2$ cm lub nowotwór o każdym wymiarze $\geq 2$ czynnikami wysokiego ryzyka <sup>#</sup>
T3	Nowotwór z naciekaniem szczęki, żuchwy, oczodołu lub kości skroniowej
T4	Nowotwór z naciekaniem szkieletu lub okołonerve nacieki na podstawę czaszki

\*Nie dotyczy klinicznej postaci raka kolczystokomórkowego powieki; <sup>#</sup>czynniki wysokiego ryzyka zmiany pierwotnej (cecha T)

**Czynniki wysokiego ryzyka**

Głębokość nacieku zmiany pierwotnej	$> 2$ mm Poziom nacieku wg Clarka $\geq IV$ Nacieki przestrzeni okołonerve
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 splotywie po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła $\leq 3$ 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

**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 (cd.). Klasyfikacja 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

**Dodatkowa klasyfikacja raków skóry regionu głowy i szyi (wersja z 2017 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
T2	Nowotwór o największym wymiarze $\geq 2$ cm i < 4 cm
T3	Nowotwór o największym wymiarze $\geq 4$ cm z niewielkim naciekiem kości lub naciekiem okołonervowym, lub głębokim naciekiem (poniżej tkanki podskórnej lub > 6 mm)
T4	Nowotwór z naciekiem rozległym kości, podstawy czaszki i/lub otworu podstawy czaszki
T4a	Nowotwór z naciekiem rozległym kości
T4b	Nowotwór 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 splotach po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła $\leq 3$ cm w największym wymiarze bez naciekania poza torebkę węzła
N2	Przerzut do pojedynczego węzła chłonnego położonego w splotach po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła > 3 cm, ale $\leq 6$ 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 splotach po stronie pierwotnej zmiany; wielkość węzła > 3 cm, ale $\leq 6$ cm i bez naciekania pozatorebkowego
N2b	Przerzut 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> )

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



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

## 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 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

Postępowanie chirurgiczne często jest najszybszą oraz najskuteczniejszą metodą prowadzącą do wyleczenia, 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). Wyróżnia się następujące metody leczenia:

- powierzchniowe: 5-fluorouracyl, imikwimod (modulator odpowiedzi immunologicznej stosowany miejscowo przez okres 6–8 tygodni), diklofenak, peeling chemiczny, terapia fotodynamiczna;
- miejscowe:
  - bez możliwości oceny marginesów leczenia: laseroterapia, krioterapia, elektrokoagulacja, radioterapia,
  - z oceną marginesów leczenia: radykalne wycięcie chirurgiczne (ewentualnie chirurgia mikrograficzna wg Mohsa).

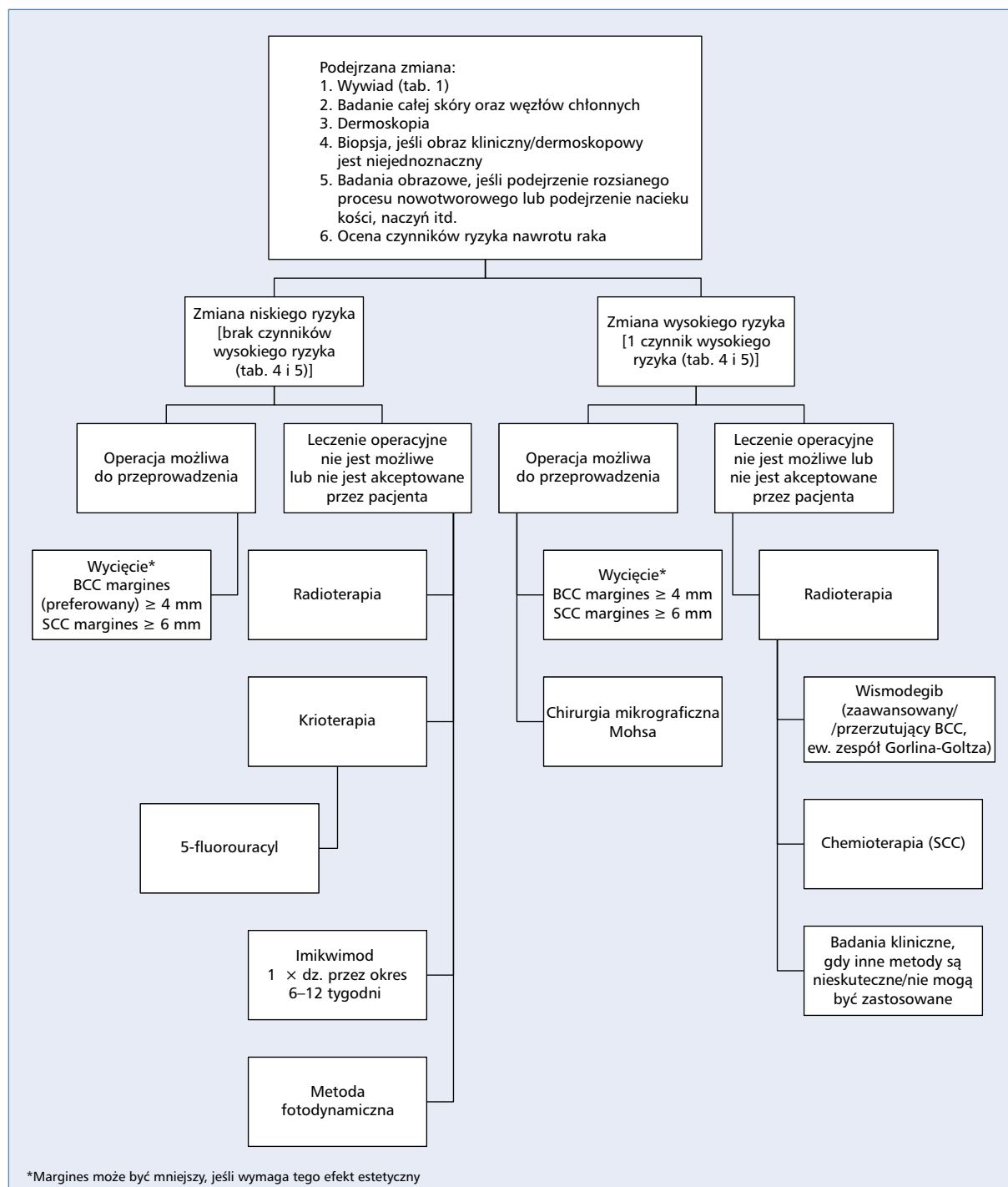
Należy podkreślić, że nadal brakuje dobrych jakościowo, porównawczych badań dotyczących różnych metod leczenia raków skóry. Większość publikacji dotyczy

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 [1–13, 18].

**Leczenie raka skóry — leczenie podstawowe*****Wycięcie z oceną histopatologiczną 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, A). 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



Rycina 1. Zalecane postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przypadku podejrzenia raka skóry

polega na warstwowym wycinaniu guza ze śródoperacyjną oceną zamrożonych skrawków pochodzących z brzegów oraz dna łoża 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, 19, 20].

### Radioterapia

W przypadku niebarwnikowych nowotworów skóry (BCC i SCC) radioterapia może być postępowaniem alternatywnym, jeśli istnieją przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego lub chory nie wyraża zgody na leczenie chirurgiczne (III, A). 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 [21], 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% [22]. Odsetek wznów miejscowych w metaanalizach wynosi około 10%, zarówno dla SCC, jak i dla BCC [23–25]. 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 [26]. W samodzielnej radioterapii radykalnej nowotworów skóry wykorzystuje 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) [27]. Radioterapię uzupełniającą stosuje się w przypadkach zaawansowanych lokoregionalnie raków skóry (w szczególności gdy stwierdza się naciekanie okołonerwowe), 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 miejscowej to: lokalizacja nowotworu w regionie głowy i szyi, wielkość (> 2 cm), niskie zróżnicowanie, wznowa i immunosupresja [28]. 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 [27]. 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 [29–31].

Przeciwwskazaniami do zastosowania radioterapii są:

- wiek pacjenta poniżej 60. roku życia (przeciwwskazanie względne);
- choroby tkanki łącznej (przeciwwskazanie względne) — toczень rumieniowaty układowy, twardzina układowa;
- zespoły genetyczne związane z występowaniem nowotworów skóry — zespół Gorlina-Goltza (*nevroid basal cell carcinoma syndrome*), *xeroderma pigmentosum* (skóra barwnikowata i pigmentowata);
- rak podstawnokomórkowy 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, A). Lek ten (w dawce 150 mg/d.) wydłużał czas do progresji choroby, z obiektywnymi odpowiedziami wynoszącymi 30–60%. W badaniach I i II fazy wykazano aktywność terapii tym lekiem u chorych na zaawansowanego BCC, 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 podstawnokomórkowego skóry [32]. Pierwszorzędownym 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, odpowiednio, 14,8 i 26,2 miesiąca; mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła 9,3 miesiąca w mBCC i 12,9 miesiąca w laBCC. U większości pacjentów obu grup stwierdzono zmniejszenie

się rozmiarów zmian nowotworowych. Skuteczność terapii wismodegibem oceniono również na dużej grupie chorych (> 500) w badaniu STEVIE, które przyniosło porównywalne wyniki [33].

W kolejnym wieloośrodkowym badaniu II fazy (n = 41) z losowym doбором chorych i kontrolą placebo oceniano skuteczność wismodegibu w zespole Gorlina-Goltza [34]. 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 stosowany jest 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, 32, 35–38]. W czasie terapii oraz 24 miesiące po jej zakończeniu zalecane jest stosowanie metod zapobiegania ciąży. Kolejnym inhibitorem szlaku Hedgehog, który uzyskał już rejestrację w Stanach Zjednoczonych, jest sonidegib, którego działanie oceniano w badaniu II fazy BOLT [39].

#### 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]. Obecnie trwa rekrutacja do badania klinicznego dla pacjentów, u których nastąpiła progresja w trakcie leczenia inhibitorami ścieżki Hedgehog, w celu oceny skuteczności leczenia inhibitorami PD-1. Od 2–3 lat pojawiają się bowiem pierwsze publikacje na temat skuteczności immunoterapii (inhibitorami PD-1) w przypadku zaawansowanych BCC lub SCC [40–46].

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 [47].

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

#### Leczenie raka skóry — metody powierzchniowe

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 podstawokomórkowym o niskim ryzyku nawrotu, jeśli spodziewane efekty estetyczne będą lepsze.

#### 5-fluorouracyl (0,5%)

Lek ma zastosowanie w terapii rogowacenia słonecznego, BCC szerzącego się powierzchniowo i SCC *in situ*. 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). W przypadku rogowacenia słonecznego preparat stosuje się średnio przez 2–4 tygodnie (całkowita odpowiedź w 82% zmian skórnych).

#### Imikwimod (5%)

Lek ma zastosowanie w terapii rogowacenia słonecznego, SCC *in situ*/choroby Bowena oraz nieinwazyjnych postaci BCC szerzącego się powierzchniowo. 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 (III, A). Zastosowanie leku w okluzji w przypadku powierzchniowej i guzkowej postaci BCC do 2 cm średnicy wiąże się z porównywalną skutecznością. Na przykład 5 lat bez objawów choroby przeżywało 84% chorych z postacią powierzchniową BCC. U pacjentów immunokompetentnych można stosować wyłącznie krem, zaś w przypadku pacjentów poddanych immunosupresji leczenie imikwimodem powinno być skojarzone z kriochirurgią, mikrochirurgią Mohsa, metodą fotodynamiczną [1–6, 11–13, 19, 20, 48].

#### Metoda fotodynamiczna

Metoda ta w terapii raków skóry rekomendowana jest do leczenia: BCC szerzącego się powierzchniowo i guzkowego, SCC *in situ*/choroby Bowena i rogowacenia słonecznego. Stosuje się w niej kwas delta-aminolewulinowy (ALA) oraz aminolewulinian metylu (MAL). Źródłami światła mogą być lampy oraz lasery. W randomizowanym badaniu wieloośrodkowym oceniano efektywność leczenia 601 ognisk powierzchniowo szerzącego się BCC. Po leczeniu remisję nowotworu stwierdzono u 72,8% leczonych MAL-PDT (2 sesje w odstępie tygodnia) w porównaniu z 83,4% leczonych imikwimodem (5 razy w tygodniu przez 6 tygodni) oraz 80,1% leczonych 5-fluorouracylem (2 razy/d. przez 4 tygodnie). W innych analizach wykazano skuteczność metody fotodynamicz-

nej (definiowaną jako odsetek całkowitych odpowiedzi po 3 miesiącach i 2 latach) w leczeniu: rogowacenia słonecznego (odpowiednio 93%, 69%), choroby Bowena (93%, 68%), powierzchniowej postaci BCC (93%, 85%), guzkowej postaci BCC (75–82%, 77% po 60 miesiącach).

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 powierzchniowo 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.

Ocena skuteczności leczenia miejscowego choroby Bowena, na podstawie analizy randomizowanych kontrolowanych badań oceniających skuteczność leczenia po 12 miesiącach obserwacji, została opublikowana w 2013 roku. Wskazano na brak dobrych jakościowo badań. Dostępne publikacje pozwoliły na wykazanie większej skuteczności leczenia MAL-PDT w porównaniu z krioterapią i porównywalną skuteczność w porównaniu z 5-FU oraz podobną skuteczność 5-FU i krioterapii.

Z kolei w 2014 roku opublikowano wyniki metaanalizy dotyczącej skuteczności leczenia rogowacenia słonecznego zlokalizowanego na twarzy i/lub skórze głowy metodą MAL-PDT w porównaniu z innymi procedurami. Po 3 miesiącach od zakończenia terapii skuteczność PDT była o 14% wyższa niż krioterapii.

Opracowany w 2012 roku przegląd systematyczny badań oceniających skuteczność leczenia miejscowego ognisk rogowacenia słonecznego po 3 miesiącach i 2 latach obserwacji wykazał skuteczność wszystkich badanych metod, z zaznaczeniem, że najlepsze efekty estetyczne osiągnęto przy zastosowaniu metody PDT i imikwimodu. Metodę fotodynamiczną zalecano na niewielkie obszary, gdyż wykazywała większą skuteczność niż krioterapia. Z kolei leczenie miejscowe z zastosowaniem imikwimodu, 0,5% 5FU, 3% diklofenaku, mebutynianu ingenolu zalecano na rozległe obszary skóry, wykazując ich porównywalną skuteczność [1–6, 17, 38, 48–52].

### **Krioterapia**

To technika prowadząca do martwicy komórek guza poprzez obniżenie temperatury tkanek od –50 do –60°C. Ma ona zastosowanie w leczeniu postaci powierzchniowych 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, B) [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 sekcja onkologiczna Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i sekcja Akademia Czerniaka Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej nie zalecają stosowania innych metod destrukcji tkanki nowotworowej, przy zastosowaniu: laseroterapii, dermabrazji i peelingu chemicznego (kwasem trójchlorooctowym), które uniemożliwiają kontrolę doszczętności leczenia.

Nieliczne randomizowane badania oceniające skuteczność leczenia metodą doogniskowych iniekcji interferonu w BCC, chociaż wykazywały pewną efektywność w leczeniu powierzchniowych i guzkowych BCC o niewielkich rozmiarach, wiązały się z wysokim odsetkiem (ok. 30%) wczesnych niepowodzeń i częstymi działaniami niepożądanymi [1–6].

### **Obserwacja po zakończonym leczeniu onkologicznym**

Konieczność ścisłego monitorowania chorych na raki 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 (TK), rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*)] w celu oceny zaawansowania choroby.

#### **Zasady obserwacji po leczeniu:**

- **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 antymetabolicznych 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) [54, 55].

Zapadalność na MCC jest niska, ocenia się ją na 0,25–0,32/100 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) [56, 57].

Większość przypadków MCC dotyczy skóry. Inne lokalizacje są rzadkie (np. błony śluzowe lub rozsiew MCC z nieznanego ogniska pierwotnego) [58].

#### 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*)] [59, 60];
- choroby przebiegające z upośledzeniem odporności, takie jak:
  - zakażenie HIV/AIDS (ryzyko zachorowania wzrasta 11-krotnie) [61],
  - immunosupresja po przeszczepieniu narządów (ryzyko zachorowania wzrasta 5-krotnie) [62, 63],
  - przewlekła białaczka limfatyczna;
- niektóre infekcje wirusowe, spośród których największe znaczenie przypisuje się zakażeniu wirusem polioma [odmiana charakterystyczna dla MCC: poliowirus raka Merkla (MCPyV, *Merkel cell polyoma virus*)] [64, 65].

#### Diagnostyka

Rak z komórek Merkla najczęściej ma postać dość szybko rosnącego guza lub twardego nacieku skóry,

często w kolorze od czerwonego do fioletowego. Owrzodzenie 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 [66]. 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 [66].

Obraz kliniczny oraz krótki wywiad, które mogą sugerować złośliwy charakter zmiany, powinny być wskazaniem do biopsji wycinającej, wykonanej zgodnie z powszechnie obowiązującymi zasadami. Mikroskopowe badanie wyciętego guza pozwala na ustalenie rozpoznania. W patologicznym rozpoznaniu w różnicowaniu z innymi nowotworami drobnokąrkłokomórkowymi pomocne są badania immunohistochemiczne. Typowym immunoprofilem MCC jest CKAE1/AE3(+), CK20(+), CD56(+), synaptofizyna(+/-), chromogranina(+/-), NSE(+), LCA(-), TTF1(-), CDX2(-), p40(-).

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, TK, 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 TK.

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) [58, 67–70]. Wydaje się jednak,

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

<b>Guz pierwotny (T)</b>	
TX	Pierwotny guz poza możliwością 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
<b>Regionalne węzły chłonne (N)</b>	
NX	Regionalne węzły chłonne poza możliwością oceny
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzuty do węzła/węzłów regionalnych
N1a	Mikroprzerzuty (wykryte w biopsji węzła wartowniczego) (sn)
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
<b>Przerzuty do odległych narządów (M)</b>	
M0	Brak przerzutów
M1	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

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% [58].

Leczenie

Podstawą terapii w przypadkach o zaawansowaniu lokoregionalnym jest leczenie chirurgiczne; leczenie

Tabela 8. Stopnie zaawansowania klinicznego/grupy prognostyczne

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
IIIA	Każde T	N1a(sn)/N1a	M0
IIIB	Każde T	N1b–N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

MCC powinno być prowadzone w ośrodkach wysoko-specjalistycznych [13, 68, 71, 72].

### I i II stopień zaawansowania klinicznego

W przypadku braku wykrywalnych przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych należy rozważyć biopsję węzła wartowniczego oraz szerokie (do uzyskania marginesu co najmniej 1–2 cm) wycięcie blizny, ewentualnie skojarzone z uzupełniającą radioterapią. Wynika to z obserwacji, że przerzuty w wartowniczych węzłach chłonnych występują u 25–35% chorych z brakiem klinicznych objawów przerzutów. Ryzyko powstania mikroprzerzutów wzrasta znacząco u chorych z pierwotnym ogniskiem o średnicy powyżej 1 cm [73, 74].

### III stopień zaawansowania klinicznego

W przypadkach obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (zarówno mikro-, jak i makroprzerzutów; 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, B) [75, 76].

Niektórzy autorzy postulują, by u pacjentów z masynym zajęciem węzłów chłonnych rozważyć chemioterapię. Nie ustalono typowego systemowego leczenia 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 [76–78].

### IV stopień zaawansowania klinicznego

W przypadku zaawansowanej choroby leczenie z założenia ma charakter paliatywny. U chorych w zadowalającym stanie ogólnym należy rozważyć rozpoczęcie paliatywnej chemioterapii, chociaż brakuje obiektywnych danych, które potwierdzałyby wpływ takiego leczenia na przeżycia całkowite tych chorych, z wyjątkiem immunoterapii [68, 79]. Wiele obserwacji wskazuje jednak 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, doksorubicyny 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 przerzutowego MCC, potwierdzoną w badaniach klinicznych II fazy, obecne rekomendacje zalecają stosowanie tych leków z wyboru w leczeniu przerzutowego MCC (II, A).

Ze względu na brak wystarczających danych pozwalających na określenie standardów leczenia, zwłaszcza pacjentów z chorobą uogólnioną, w każdym takim przypadku należy rozważyć możliwość włączenia chorego do badania klinicznego.

W jednoramiennym badaniu II fazy Javelin Merkel 200 wykazano skuteczność awelumabu w leczeniu przerzutowego MCC po niepowodzeniu chemioterapii systemowej, co stanowiło podstawę rejestracji leku w tym wskazaniu (w dawce 10 mg/kg dożylnie co 2 tygodnie do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności). Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 31,8% [95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 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 [80]. 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 przeżyć wolnych od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) 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, *overall survival*) 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. Działania niepożądane w stopniu 3. związane z leczeniem wystąpiły w 5 przypadkach u 4 chorych (5%): limfopenia u 2 chorych, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej u 1 chorego, zwiększenie aminotransferaz u 1 chorego i zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi u 1 chorego. Nie obserwowano zdarzeń niepożądanych w 4. stopniu toksyczności lub zgonów związanych z leczeniem. Poważne działania niepożądane związane z leczeniem obserwowano u 5 chorych (6%): zapalenie jelita, reakcja związana z wlewem leku, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zapalenie błony maziowej i zapalenie śródmiąższowe nerek (po 1 przypadku). Potencjalne działania niepożądane ze strony układu immunologicznego związane z leczeniem 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%). 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 [81]. W badaniu tym 26 chorych otrzymało pembrolizumab (w dawce 2 mg/kg 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. We wszystkich tych badaniach stwierdzono odpowiedzi u chorych MCPyV-dodatnich i -ujemnych oraz potwierdzono, że leczenie to można stosować również w wieku podeszłym, co jest charakterystyczne dla występowania MCC.

#### **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%) [82].

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. 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 [83, 84]. Brak skutecznych metod systemowego leczenia. U około 22% chorych dochodzi do zgonu na skutek uogólnienia procesu nowotworowego [85, 86].

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 [87–89].

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*) [90]. Najczęściej występujący podtyp, MAC, wymaga szerokiego, radykalnego wycięcia ogniska pierwotnego lub przeprowadzenia procedury MMS, ze względu na tendencję do agresywnego miejscowego

wzrostu i częstych nawrotów [91]. 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 cytotatykami [92].

Raki wywodzące się z mieszka włosowego

Raki tego typu to: *trichilemmal carcinoma*, *trichoblastic carcinoma*, *malignant proliferating trichilemmal cyst*, *pilomatrix carcinoma*. Podstawą leczenia jest chirurgia. Ze względu na rzadkość występowania nie ma istotnych danych na temat skuteczności leczenia systemowego.

## Piśmiennictwo

- Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancer wersja 1.2018. [www.nccn.org](http://www.nccn.org) (2018).
- 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/).
- Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquand 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/).
- 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/).
- 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/).
- Clark CM, Furniss M, Mackay-Wiggan JM. Basal cell carcinoma: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014; 15(3): 197–216, doi: [10.1007/s40257-014-0070-z](https://doi.org/10.1007/s40257-014-0070-z), indexed in Pubmed: [24733429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24733429/).
- Marghoob AM, Malvey J, Braun RP. Atlas of dermoscopy. Second edition. Informa healthcare 2012.
- 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/).
- 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/).
- Krajowy Rejestr Nowotworów. [www.onkologia.org.pl](http://www.onkologia.org.pl).
- Bologni JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. Elsevier Saunders 2012.
- Nawrocka A, Owczarek W. Zasady diagnostyki u pacjentów z nowotworem skóry. *Chirurgia Po Dyplomie 2014 sierpień*.
- Rutkowski P, Jassem J, Krzakowski M. Złośliwe nowotwory skóry. Via Medica, Gdańsk 2014.
- 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/).
- 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/).
- 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/).
- 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/).
- 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.
- 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/).
- 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/).
- Hansen EK, Roach M. *Handbook of evidence-based radiation oncology* (2nd ed.). Springer, New York 2010.
- 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/).
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. 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, indexed in Pubmed: [2646336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2646336/).
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *Dermatol Surg Oncol*. 1989; 15(4): 424–431, indexed in Pubmed: [2925988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2925988/).
- 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), indexed in Pubmed: [1607418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1607418/).
- 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/).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 2017.
- 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/).
- 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/).
- Lichter M. Therapeutic Ionizing Radiation and the Incidence of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. *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/).
- 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/).
- 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/).
- Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(6): 729–736, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70198-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70198-1), indexed in Pubmed: [25981813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981813/).
- 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/).
- 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/).
- 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/fon.14.281](https://doi.org/10.2217/fon.14.281), indexed in Pubmed: [25686123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25686123/).

37. 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/).
38. 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/).
39. 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 Venereol*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/jdv.14542](https://doi.org/10.1111/jdv.14542), indexed in Pubmed: [28846163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846163/).
40. 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/).
41. 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/).
42. 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/).
43. 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/).
44. 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/).
45. 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/).
46. 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/).
47. 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/).
48. Arits AH, Mosterd K, Essers BAB, 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), indexed in Pubmed: [23683751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23683751/).
49. 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 Venereol*. 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/).
50. 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/).
51. Wan MT, Lin JY. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014; 7: 145–163, doi: [10.2147/CCID.S35334](https://doi.org/10.2147/CCID.S35334), indexed in Pubmed: [24899818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24899818/).
52. Ortiz-Policarpio B, Lui H. Methyl aminolaevulinate-PDT for actinic keratoses and superficial nonmelanoma skin cancers. *Skin Therapy Lett*. 2009; 14(6): 1–3, indexed in Pubmed: [19609473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19609473/).
53. 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/).
54. Toker C, Kroll MH, Toker C, et al. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1972; 105(1): 107–110, doi: [10.1001/archderm.1972.01620040075020](https://doi.org/10.1001/archderm.1972.01620040075020), indexed in Pubmed: [5009611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5009611/).
55. De Wolff-Peeters C, Marien K, Mebis J, et al. A cutaneous APU-Doma 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-ncr2820460819>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19801015)46:8<1810::aid-ncr2820460819>3.0.co;2-7), indexed in Pubmed: [7427884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7427884/).
56. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49(5): 832–841, doi: [10.1067/S0190](https://doi.org/10.1067/S0190), indexed in Pubmed: [14576661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14576661/).
57. 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/).
58. 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/).
59. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10067813/).
60. 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](https://doi.org/10.1056/NEJM199810223391715), indexed in Pubmed: [9786759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9786759/).
61. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, et al. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet*. 2002; 359(9305): 497–498, doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)07668-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07668-7), indexed in Pubmed: [11853800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11853800/).
62. 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](https://doi.org/10.1097/00007890-199912150-00015), indexed in Pubmed: [10609948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10609948/).
63. 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](https://doi.org/10.1093/ndt/gfp334), indexed in Pubmed: [19586970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19586970/).
64. 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](https://doi.org/10.1126/science.1152586), indexed in Pubmed: [18202256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18202256/).
65. 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](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0949), indexed in Pubmed: [18593898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18593898/).
66. 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](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.11.020), indexed in Pubmed: [18280333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18280333/).
67. Allen P, Zhang ZF, Coit D. Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg*. 1999; 229(1): 97–105, doi: [10.1097/0000658-199901000-00013](https://doi.org/10.1097/0000658-199901000-00013), indexed in Pubmed: [9923806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9923806/).
68. Merkel Cell Carcinoma. NCCN Guidelines. Version 1. 2018.
69. Bichakjian CK, Nghiem P, Johnson T, Wright CL, Sober AJ. Merkel Cell Carcinoma. *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition*, Springer 2017.
70. 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](https://doi.org/10.1245/s10434-016-5266-4), indexed in Pubmed: [27198511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27198511/).
71. Oram CW, Bartus CL, Purcell SM. Merkel cell carcinoma: a review. *Cutis*. 2016; 97(4): 290–295, indexed in Pubmed: [27163912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27163912/).
72. 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](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.131), indexed in Pubmed: [26257075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26257075/).
73. 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](https://doi.org/10.1001/archderm.142.6.685), indexed in Pubmed: [16785370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16785370/).
74. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.329), indexed in Pubmed: [15800320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15800320/).
75. 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](https://doi.org/10.1245/s10434-016-5293-1), indexed in Pubmed: [27251134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27251134/).
76. 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](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.03.011), indexed in Pubmed: [17482714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17482714/).
77. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.03.154), indexed in Pubmed: [14645427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14645427/).
78. 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](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.04.042), indexed in Pubmed: [16125873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16125873/).
  79. 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](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.10.022), indexed in Pubmed: [27984768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27984768/).
  80. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multi-centre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(10): 1374–1385, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30364-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30364-3), indexed in Pubmed: [27592805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27592805/).
  81. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603702), indexed in Pubmed: [27093365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27093365/).
  82. 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](https://doi.org/10.1007/s10434-001-0204-4), indexed in Pubmed: [11314935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11314935/).
  83. Nijhawan N, Ross MI, Diba R, et al. Experience with sentinel lymph node biopsy for eyelid and conjunctival malignancies at a cancer center. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2004; 20(4): 291–295, doi: [10.1097/OI.10p.0000131733.36054.36](https://doi.org/10.1097/OI.10p.0000131733.36054.36), indexed in Pubmed: [15266143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15266143/).
  84. 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](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2004.12.008), indexed in Pubmed: [15749305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15749305/).
  85. Song A, Carter KD, Syed NA, et al. Sebaceous cell carcinoma of the ocular adnexa: clinical presentations, histopathology, and outcomes. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2008; 24(3): 194–200, doi: [10.1097/IOP.0b013e31816d925f](https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e31816d925f), indexed in Pubmed: [18520834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18520834/).
  86. Nelson B, Hamlet K, Gillard M, et al. Sebaceous carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 33(1): 1–15, doi: [10.1016/0190-9622\(95\)90001-2](https://doi.org/10.1016/0190-9622(95)90001-2), indexed in Pubmed: [7601925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7601925/).
  87. Mehta NJ, Torno R, Sorra T. Extramammary Paget's Disease. *South Med J*. 2000; 93(7): 713–715, doi: [10.1097/00007611-200007000-00016](https://doi.org/10.1097/00007611-200007000-00016), indexed in Pubmed: [10923963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10923963/).
  88. 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): 5, indexed in Pubmed: [18713586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18713586/).
  89. Paties C, Taccagni GL, 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](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930115)71:2<375::aid-cnrcr2820710218>3.0.co;2-4), indexed in Pubmed: [7678545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7678545/).
  90. 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](https://doi.org/10.1001/archderm.136.11.1355), indexed in Pubmed: [11074698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11074698/).
  91. Mehregan AH, Hashimoto K, Rahbari H. Eccrine adenocarcinoma. A clinicopathologic study of 35 cases. *Arch Dermatol*. 1983; 119(2): 104–114, doi: [10.1001/archderm.1983.01650260012008](https://doi.org/10.1001/archderm.1983.01650260012008), indexed in Pubmed: [6297408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6297408/).
  92. Yeung KY, Stinson JC. 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](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197706)39:6<2556::aid-cnrcr2820390637>3.0.co;2-d), indexed in Pubmed: [194669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/194669/).