



Názov:

**Manažment nemelanómovej rakoviny kože (NMSC - Non
Melanoma Skin Cancer)
Rakovina z keratinocytov (KC- Keratinocyte Cancer)
Manažment kožného skvamocelulárneho karcinómu (cSCC)**

Autori:

MUDr. Katarína Poláková, PhD.

MUDr. Zuzana Murárová, PhD.

Špecializovaný odbor:

Dermatovenerológia

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Manažment nemelanómovej rakoviny kože (NMSC - Non Melanoma Skin Cancer)

Rakovina z keratinocytov (KC- Keratinocyte Cancer)

Manažment kožného skvamocelulárneho karcinómu (cSCC)

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0135	11. marec 2021	Schválené	15. máj 2021

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Katarína Poláková, PhD.; MUDr. Zuzana Murárová, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a patientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhD. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhD. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhD. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

nemelanómová rakovina kože (NMSC) – rakovina z keratinocytov (KC), bazocelulárny karcinóm (BCC), kožný spinocelulárny karcinóm (cSCC), prevencia, epidemiológia, etiopatogenéza, klasifikácia, klinický obraz, diagnostika, terapia

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AK	Aktinická keratóza
BCC	Bazocelulárny karcinóm
BWH	Birmingham and Women's Hospital
cSCC	Kožný skvamocelulárny karcinóm
EADO	Európska asociácia dermato-onkológie
EDF	Európske dermatologické fórum
EGFR	Receptor epidermálneho rastového faktora
EORTC	Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny
FNAC	(fine needle aspiration cytology) aspiračná cytológia tenkou ihlou
GCP	Správna klinická prax (Good Clinical Practice)
GWAS	Genómové asociačné štúdie (genome-wide association studies)
HIV	(Human Immunodeficiency Virus)
HLA	Ľudský leukocytový antigén (Human leukocyte antigen)
HPV	Ľudský papiloma vírus (Human Papiloma Virus)
CHT	Chemoterapia
KA	Keratoakantóm
KC	Keratinocyt
lacSCC	Lokálne pokročilý SCC (locally advanced cSCC)
LU	Lymfatická uzlina
MAPK	(Mitogen-activated protein kinase)
MCS	(Micrographically controlled surgery)
mcSCC	Metastatický kožný SCC
MMS	(Mohs micrographic surgery)
NMSC	Nemelanómová rakovina kože (Non Melanoma Skin Cancer)
NSAIDS	Nesteroidné protizápalové lieky
OCT	Optická koherentná tomografia
OTR	Transplantovaní pacienti (Organ Transplant Recipients)
PNI	(Perineurálna invázia)
RCM	(Reflexná konfokálna mikroskopia)

RT	Radioterapia
SLNB	(sentinel lymph node biopsy) biopsia sentinelovej uzliny
TNM	(Nádor, uzliny, metastázy)
UICC	(Union for International Cancer Control)
US	(ultra sound) sonografia
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia

Stupeň odporúčania A, B, C, X, 0 (16, 17)

A : dôrazné odporúčanie (musí sa)

B : odporúča sa (malo by sa)

C : nepresvedčivé odporúčanie (mohlo by sa)

X : neodporúča sa

0 : odporúčanie zatiaľ nerozhodnuté

Úroveň dôkazu Podľa Oxfordskej klasifikácie 2019 (5)

Kompetencie

Pacientov s nemelanómovou rakovinou kože v prípade nízko-rizikových skvamocelulárnych nádorov môže liečiť a dispenzarizovať dermatovenerológ, v prípadoch vysoko rizikových, lokálne pokročilých alebo metastatických nádorov je potrebné ich odoslanie do onkodermataologických centier. Pacientov môže odoslať dermatovenerológ.

Za liečbu pacientov s kožným skvamocelulárnym karcinómom v multidisciplinárnom tíme zodpovedá onodermatologické centrum v spolupráci s onkologickou chirurgiou, klinickou onkológiou, rádioterapeutickým pracoviskom. V tíme je aj sociálny pracovník, psychológ, ktorý realizuje psychodiagnostiku, psychoedukáciu, poskytuje špecifické psychoterapeutické intervencie, a zdravotná sestra, ktorá vykonáva a koordinuje ošetrovateľskú starostlivosť poskytovanú metódou ošetrovateľského procesu v súčinnosti s ostatnými členmi multidisciplinárneho tímu, poskytujúceho starostlivosť pacientovi.

Úvod

Cieľom štandardného postupu je zlepšenie manažmentu pacientov s kožným skvamocelulárnym karcinómom. Postup by mal byť určený dermatovenerológom, všeobecným lekárom, otorinolaryngológom, chirurgom, plastickým chirurgom, cytológom, patológom, klinickým onkológom, rádioterapeutom a lekárom v paliatívnej starostlivosti. Mal by napomôcť k včasnému odosielaniu pacientov s príznakmi týchto ochorení na diagnostiku, predliečebné vyšetrenie, mal by byť návodom na operačnú alebo inú liečbu, následné sledovanie po primárnej liečbe a liečbe recidív.

Nemelanómová rakovina kože je najčastejším typom rakoviny kože. Jej incidencia za posledné dekády celosvetovo stúpa. NMSC sú najčastejšie sa vyskytujúce malignity u oboch pohlaví a približne 70 - 80 % spomedzi nich predstavujú bazocelulárne karcinómy (BCC). Invazívny skvamocelulárny kožný karcinóm (cSCC) tvorí približne 20 % zo všetkých kožných malignít.

Základom vypracovania tohto štandardného postupu sú odporúčania expertov multidisciplinárnych tímov amerických odborníkov z roku 2018, Európskeho dermatologického fóra (EDF), Európskej asociácie dermato-onkológie (EADO) a Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (EORTC) z roku 2020.

Kožný skvamocelulárny karcinóm (cSCC).

Prevenia

Zvýšená expozícia ultrafialovému žiareniu, chronická alebo intermitentná, profesionálna alebo rekreačná v detstve a v dospelosti je spojená so zvýšeným rizikom pre BCC i SCC. Osvetové kampane sú zamerané na zníženie expozície UV žiareniu. Odporúča sa vynechať slnenie medzi 10.00 a 16.00 hodinou, nosenie dlhých rukávov, aplikácia sanskrínov, nepoužívanie solárií. V roku 2010 medzinárodná komisia pre neionizujúce žiarenie publikovala vyhlásenie o nevyhnutnosti ochrany pracovníkov pred UV žiarením, a vo viacerých krajinách je rakovina z keratinocytov oficiálne zaradená ako choroba z povolania u outdoorových povolání.

Chemoprevenia môže redukovať riziko vzniku nových SCC alebo agresívnych SCC. Zo systémových liečiv sa testovali retinoidy, nicotinamide a NSAIDS. Nevýhodou retinoidov v reálnej praxi je ich teratogenita.

Voči riziku namierené skriningové postupy boli vyvinuté aj pre skupiny orgánovo transplantovaných pacientov, ktorí majú kvôli imunosupresívnym liekom mnohonásobne vyššie riziko pre vznik NMSC voči bežnej populácii. Posttransplantačne je vhodné konvertovať inhibítory kalcineurínu na novšie liečivá -mTOR inhibítory a azathioprine nahradiť mycophenolate mofetilom.

Epidemiológia

cSCC je druhý najčastejší spomedzi keratinocytových nádorov kože. Tvorí približne 20 %. Väčšina primárnych cSCC (80 - 90 %) je lokalizovaných na hlave a krku. Predikuje sa naďalej vzostup incidencie. Incidencia sa zvyšuje vekom, spája sa so svetleším fototypom, je častejšia u mužského pohlavia, závisí od zemepisnej šírky, je vyššia v miestach s vyšším počtom hodín slnečného žiarenia. Pravdivé dáta o incidencii neexistujú, onkologické registre nemajú presné dáta aj kvôli vysokej incidencii týchto nádorov a ich nízkej mortalite. Konsenzus odborníkov považuje údaje uvádzané v registroch za podstatne podhodnotené.

Patofyziológia

Okrem expozície UV žiareniu (slnko, soláriá), ktoré je považované za najdôležitejší príčinný faktor pre vznik cSCC sa za významné považujú aj imunosupresia, liečba s BRAF inhibítormi u pacientov s metastatickým melanómom (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib), ak sa používa kombinácia BRAF/MEK inhibítorov je riziko vzniku cSCC nižšie. Riziko zvyšujú aj beta-HPV subtypy a fajčenie. Aj keď väčšina cSCC vyrastá z aktinických keratóz (AKs) a

objavuje sa u pacientov s chronickým fotostarnutím. Pomer reálne transformovaných AKs do cSCC je veľmi nízky (počas 5-ročného sledovania menej ako 1 / 1000 za rok). Výrazne vyšší výskyt cSCC sa opísal u orgánovo transplantovaných jedincov (OTR), u pacientov s chronickou lymfocytárnou leukémiou alebo s HIV. 9 - 18 násobne vyššie riziko mali aj recipienti transplantovaných kmeňových buniek v dánskej a americkej populácii.

Mechanizmus vývoja cSCC sa pripisuje hyperproliferácii keratinocytov, ktorá je vyvolaná paradoxnou aktiváciou MAPK signálnej cesty (mitogen-activated protein kinase) u divokých BRAF buniek, obzvlášť za prítomnosti onkogénnych RAS mutácií.

Bol opísaný aj vývoj cSCC u pacientov počas liečby s vismodegibom (inhibítor hedgehog signálnej cesty) u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým BCC.

Gény, ktoré sú alterované u cSCC vplyvom UV žiarenia zahŕňajú TP53, CDKN2A (kontrola bunkového cyklu), NOTCH1 a NOTCH2, epigenetické regulátory KMT2C, KMT2D, TET2 a mutácie receptorov TGF beta.


Genómové asociačné štúdie (GWAS) ozrejmili polymorfizmy s jedným nukleotidom spojené s rizikom cSCC a zahŕňajú MC1R, ASIP, TYR, SLC45A2, OCA2, IRF4, BNC2, metastatický supresorový gén CADM1, AHR a transkripčný faktor, ktorý reguluje proliferáciu buniek a SEC 16A zapojený do sekrécie a celulárnej proliferácie.

Úlohu zohrávajú aj niektoré varianty HLA antigénov (human leukocyte antigen) a os tvorená proteínom 1 programovej smrti buniek / a jeho ligandu-1 (PD-1/PD-L1). Expresia PD-L1 bola detekovaná asi u 26 % primárnych cSCC a temer v 50 % u metastatických lézií.

Klasifikácia

Táto sa odvíja z 8. vydania UICC (Union for International Cancer Control, 2017) a z 8. vydania AJCC (American Joint Committee on Cancer, 2017) a z T klasifikačného systému BWH (Birmingham and Women's Hospital).


Tabuľka č. 1

 TNM klasifikácia UICC, TNM 8. vydanie 2017 (okrem očných mihalníc, hlavy/krku, perianálnej oblasti, vulvy a penisu)	
T - nádor	
TX	primárny nádor sa nedá identifikovať
T0	žiadny dôkaz primárneho nádoru
Tis	carcinoma in situ
T1	tumor < 2 cm v najväčšom rozmere
T2	tumor > 2 cm a < 4 cm v najväčšom rozmere
T3	tumor > 4 cm v najväčšom rozmere alebo menšia erózia kosti alebo PNI alebo hlboká invázia
T4a	tumor s celkovým postihnutím kostnej korticalis/drene
T4b	tumor s postihnutím osového skeletu vrátane foraminálneho postihnutia a postihnutia vertebrálnych otvorov po epidurálny priestor
N - regionálne lymfatické uzliny	
Nx	regionálne lymfatické uzliny nemožno hodnotiť
N0	žiadne metastázy v regionálnych lymfatických uzlinách
N1	metastáza v jednej lymfatickej uzline < 3 cm v najväčšom rozmere
N2	metastáza v jednej ipsilaterálnej uzline > 3 cm a < 6 cm v najväčšom rozmere alebo mnohopočetné ipsilaterálne uzliny všetky < 6 cm v najväčšom rozmere
N3	metastáza v lymfatickej uzline > 6 cm v najväčšom rozmere
M - vzdialené metastázy	
M0	žiadne vzdialené metastázy
M1	choroba so vzdialenými metastázami

V prípade mnohopočetných simultánných cSCC (okrem očných mihalníc, hlavy / krku, perianálnej oblasti, vulvy, penisu), sa klasifikuje nádor s najvyššou T kategóriou a počet ďalších separátnych tumorov sa označí v zátvorke, napr. T2 (5).

- a) hĺbka invázie je definovaná ako invázia za podkožným tukom alebo > 6 mm (meranie od stratum granulosum priľahlej normálnej epidermis po bázu nádoru). PNI pre T3 klasifikáciu je definované ako klinické alebo rádiografické postihnutie príslušných nervov bez invázie do foramenu alebo lebečnej spodiny.
- b) kontralaterálne uzliny u iných cSCC nádorov ako hlava / krk sú vzdialené metastázy.

Tabuľka č. 2

 <p style="text-align: center;">Štádiá založené na AJCC/UICC TNM 8. vydanie pre cSCC (2017) (pre všetky lokality cSCC, okrem perianálnej oblasti, vulvy, penisu a očných mihalníc)</p>			
Štádium 0	Tis	N0	M0
Štádium I	T1	N0	M0
Štádium II	T2	N0	M0
Štádium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Štádium IV A	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	akékoľvek N	M0
Štádium IV B	akékoľvek T	akékoľvek N	M1

Klinický obraz

Rozličná klinická prezentácia cSCC závisí od veľkosti nádoru, jeho diferenciácie, prítomnosti pigmentácie, lokalizácie a kožného fototypu. Najčastejšie sa objaví v miestach solárnej expozície (hlava, krk, horné končatiny, dorzum rúk). Jedným z najsilnejších prediktorov je prítomnosť aktinických keratóz.

Vo včasnej minimálne invazívnej fáze je cSCC viditeľný ako plak alebo papulka, niekedy so šupinatým / hyperkeratotickým povrchom, často sa ťažko diferencuje od hyperkeratotickéj AK alebo in situ SCC. Časom rastie s chrastami a ulceráciou, môže byť aj pigmentovaný. Dobre diferencované cSCC sa zvyčajne ľahko diagnostikujú ako hyperkeratotické a verukózne tumory, niekedy aj krateriformné.

Zle diferencované cSCC ako mäsovo-červené, nerohovatejúce tumory, majú často ulceráciu a sú ťažko odlišiteľné od iných nádorov ako amelanotický melanóm, resp. od kožných metastáz Merkel cell karcinómu, fibroxantómu, adnexálnych tumorov.

Keratoacanthoma (dobře diferencovaný cSCC) rýchlo rastie na normálnej koži, môže spontánne regresovať. Prejavuje sa ako kupolovitá papula vyplnená keratínom, zvyčajne v miestach exponovaných slnečnému žiareniu.

Lokálne pokročilý cSCC (LacSCC) môže rezultovať z mnohopočetných relapsov po nesprávnom iníciaľnom manažovaní primárneho SCC alebo priamo z vysoko biologicky agresívneho SCC. To vyústi do väčších nádorov s induráciou okolitej kože a možnou inváziou do susedných anatomických lokalít (ako orbita, sínusy), môže byť spojený s bolesťivosťou. Metastatický SCC (mcSCC) sa môže prezentovať in-transitnými, uzlinovými alebo vzdialenými metastázami. Klinické vyšetrenie drenážnej oblasti a zobrazovacie techniky sú

potrebné na určenie štádia u vysokorizikových cSCC, kde okrem klinického vyšetrenia, je potrebné vylúčiť metastázovanie nádoru.

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

Dermatoskopia a iné neinvazívne techniky

Dermatoskopia môže byť nápomocná pri nejednoznačných prípadoch, pri minimálne invazívnych cSCC alebo pri pigmentových variantoch cSCC, dajú sa nájsť cievne štruktúry podobné glomerulom, zoskupené cievy, sponkovité cievy a vyrovnanie bodiek a ciiev. U keratinizujúcich cSCC vidno abnormálnu keratinizáciu vlasových folikulov a adnexálnych štruktúr s belavými kruhmi, sú častejšie na tvári a korelujú s dobre diferencovanými nádormi. U zle diferencovaných cSCC sú diagnostickými kritériami červená farba, nepravidelné / atypické cievy a nedostatok bielej farby, nedostatok šupín / keratínu.

Z ďalších techník in vivo sú to reflexná konfokálna mikroskopia (RCM) a optická koherentná tomografia (OCT), v rutinej diagnostike sa nepoužívajú, skôr v limitovaných prípadoch. Hoci RCM má charakteristiky dobre korelujúce s histopatológiou (parakeratóza, atypické keratinocyty, cievne alterácie), limitovaná penetrácia lasera brzdí vyšetrenie nádoru v celej hrúbke. V klinickej praxi možno RCM bude diferencovať medzi cSCCs a BCCs (basal cell carcinoma). OCT umožňuje vertikálne rezy tkaniva do hĺbky 1 - 2 mm, môže napomáhať v rozlíšení foriem in situ od včasných invazívnych cSCC.


Histopatologická diagnostika

Biopsia alebo excízia a histologické overenie sa odporúča u všetkých klinicky suspektných cSCC. Podľa veľkosti nádoru a terapeutického prístupu môže byť iniciálne aj incízna alebo excízna biopsia, či punch biopsia. Predoperačne treba uvádzať najväčší klinický rozmer lézie (vrátane periférneho zápalového lemu), nakoľko sú súčasťou ďalších prognostických hodnotení.

CSCC je atypický epiteliálny tumor, presahujúci z epidermis do dermis. Podobne ako bunky stratum spinosum epidermis, bunky majú tendenciu rohovať a formovať rohovinové perly.

Klasifikácia SCC podľa WHO, 2018 je uvedená v tabuľke č. 3. Do WHO klasifikácie nie je doteraz zaradený dezmoplastický SCC s vysokým pomerom strómy a úzkych pruhov buniek, ktorý výrazne infiltruje perineurálne a perivaskulárne priestory. Je považovaný za vysoko rizikový histologický podtyp.

Tabuľka č. 3


	WHO klasifikácia (2018) kožných nádorov: SCC
Skvamocelulárny karcinóm inak neurčený	
Keratoakantóm (dobře diferencovaný SCC)	
Akantolytický SCC	
Vretenobunkový SCC	
Verukózný SCC	
Svetlobunkový SCC	
Iné (zriedkavé) varianty	
SCC so sarkomatoidnou diferenciáciou	
Lymphoepithelioma-like karcinóm	
Pseudovaskulárny SCC	
SCC s osteoblastmi-like obrovskými bunkami	
SCC in situ (morbus Bowen)	

Definitívna histopatologická správa (po excízii) by mala obsahovať histologické rizikové faktory, relevantné pre štádium a prognózu cSCC vrátane hrúbky, hĺbky invázie, prítomnosti alebo neprítomnosti perineurálnej invázie (PNI), kalibru nervov s PNI, stupňa diferenciácie, statusu laterálnych i hlbokých okrajov, histologického subtypu, lymfovaskulárnej invázie. Podobne ako pri melanóme sa meria maximálna vertikálna hrúbka tumoru od stratum granulosum normálnej epidermis po najspodnejší okraj nádoru v milimetroch.

Aj keď je celkové riziko postihnutia lymfatických uzlín relatívne nízke (približne 5 %), všetci pacienti majú byť klinicky dôkladne vyšetrení aj s palpáciou lymfatických uzlín. Tento postup je u väčšiny nízko-rizikových cSCC dostatočný. V prípade klinicky detekovateľných regionálnych lymfatických uzlín sa odporúča cytologické vyšetrenie pomocou aspirácie tenkou ihlou (FNAC).

Zobrazovacie techniky pre lacSCC a vzdialené metastázy sa konzultujú v multidisciplinárnom tíme, v ňom rozhoduje rádiodiagnostik o najvhodnejších zobrazovacích modalitách. Pri veľkých tumoroch, kde sa predpokladá postihnutie pod nimi ležiacich štruktúr (invázia do orbity, PNI) sa na určenie rozsahu tumoru alebo prítomnosti metastáz indikuje CT, či MRI. CT alebo PET / CT sú excelentné techniky na detekciu metastáz vo vzdialených orgánoch.

Odporúčanie č. 1

Standardné postupy 	
Odporúčania zobrazovacích techník podľa štádií	
Zobrazovacie techniky pre cSCC	Odporúčania založené na dôkazoch
GCP (good clinical practice) Úroveň dôkazu: 3 Sila konsenzu: 80 %	pacienti s nízkorizikovým cSCC podstupujú len fyzikálne vyšetř. bez zobrazov. techník, tieto len ak to vyžaduje klinický nález. Pacienti s primárnym cSCC s vysokorizikovými črtami bez palpovateľných LU podstupujú sonografiu (US) alebo CT. Preferuje sa US ako minimálne invazívna a cenovo prístupná. Pri podozrení na postihnutie hlbšie ležiacich štruktúr, sa na určenie rozsahu lokál. infiltrácie indikuje CT (kosti) alebo MRI (mäkké tkanivá). LacSCC vyžaduje zobrazovacie techniky na vylúčenie metastáz. cSCC s postihnutím LU vyžaduje vyšetřenie celého kožného povrchu a zobrazovacie techniky na vylúčenie vzdialených metastáz

Biopsia sentinelovej uzliny sa u invazívnych cSCC v súčasnosti neodporúča, iba pre pacientov v klinických štúdiách, pretože chýbajú dôkazy o skutočnom vplyve na prognózu ochorenia a charakteristiky pacientov, pre ktorých by tento postup mohol byť prínosom, nie sú dobre definované.

Liečba

Odstránenie nádoru je hlavným zmyslom chirurgického zákroku, ktorý je primárnou liečbou cSCC. Potrebné je aj zachovanie funkčnosti a prijateľný kozmetický efekt. Väčšina cSCC sa dá úspešne liečiť samotnou chirurgickou excíziou s dobrou prognózou a liečiteľnosťou vyššou ako 90 %.

Rádioterapia môže byť ako primárna liečba u pacientov, ktorí nie sú vhodní na chirurgickú liečbu (lokálne pokročilé ochorenie, komorbidity, odmietnutie chirurgického zákroku) alebo v prípadoch, kedy nie je možná kuratívna chirurgia alebo by bol takýto zákrok mutilujúci.

Adjuvantná liečba je definovaná ako prídavná liečba, buď systémová alebo radiačná, ktorá sa podáva po kompletnej primárnej chirurgickej resekcii s cieľom redukovať riziko rekurencie.


Systémové terapeutické modality s liečebným zámerom pre pokročilý cSCC zahŕňajú imunoterapiu, z cielených liečiv inhibítory epidermálneho rastového faktora (EGFRI), chemoterapiu a elektrochemoterapiu. Cemiplimab (imunoterapia) bol schválený FDA v roku 2018 a EMA v roku 2019 pre liečbu pacientov s metastatickým cSCC (mcSCC) alebo lokálne pokročilým cSCC (lacSCC), ktorí sú nevhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívnu rádioterapiu. Cemiplimab je v Slovenskej republike zaregistrovaný, liek však u nás nie je zatiaľ štandardne dostupný. Cemiplimab je plne humanizovaná monoklonálna

protilátka imunoglobulínu G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor programovej bunkovej smrti PD-1 a blokuje jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2. Zapojenie PD-1 pomocou ligandov PD-L1 a PD-L2, ktoré sú exprimované bunkami prezentujúcimi antigén a môžu byť exprimované nádorovými bunkami a/alebo inými bunkami v mikroprostredí nádorov, vedie k inhibícii funkcie T buniek, ako je proliferácia, sekrécia cytokínov a cytotoxická aktivita. Cemiplimab zosilňuje odpovede T buniek, vrátane protinádorových odpovedí, prostredníctvom blokády väzby PD- na ligandy PD-L1 a PD-L2.


U všetkých pacientov s pokročilým ochorením je potrebný multidisciplinárny prístup.

Chirurgická excízia


Odporúčanie č. 2

Standardné postupy 	
Chirurgická liečba primárneho cSCC	Odporúčania založené na dôkazoch
Stupeň odporúčania: A Úroveň dôkazu: 2 Sila konsenzu: 100%	chirurgická excízia s histologickým overením cieľom je kompletná excízia (R0) s histologickým overením laterálnych okrajov a spodiny. Veľkým nádorom a nádorom v rizikových lokalit. môže predchádzať punch alebo incízna biopsia s histologickým overením a naplánovaním násled. kompletnej excízie v prípade pozitívnych okrajov reexcízia

Odporúčanie č. 3


Standardné postupy 	
Chirurgia a bezpečné okraje	Odporúčania založené na dôkazoch
Stupeň odporúčania: B Úroveň dôkazu: 2 – 3 Sila konsenzu: 85 %	nízko-rizikové cSCC excidovať s 5 mm bezpečnostným lemom vysoko-rizikové cSCC excidovať s 6-10 mm bezpečnost. lemom alebo technikoch MMS/MCS

Odporúčanie č. 4


Standardné postupy 	
GCP (good clinical practice) Sila konsenzu: 90 %	kým nie je histologicky potvrdená resekcia R0 uzavretie rany lokálnym tkanivovým lalokom nie je možné

Chirurgia pri postihnutí regionálnych lymfatických uzlín


Odporúčanie č. 5

Standardné postupy 	
Terapeutická disekcia lymfatických uzlín	Odporúčania založené na dôkazoch
Stupeň odporúčania: B Úroveň dôkazu: 3 Sila konsenzu: 95 %	terapeutická disekcia regionálnych LU sa má vykonať pri klinicky alebo rádiologicky detekovaných mts do LU, čo je potvrdené aj cytologicky alebo biopticky. Rozsah chirurgickej resekcie určuje chirurg v spolupráci s interdisciplinárnym tímom

Odporúčanie č. 6


Standardné postupy 	
Elektívna disekcia lymfatických uzlín pre cSCC	Odporúčania založené na dôkazoch
Stupeň odporúčania: X Úroveň dôkazu: 4 Sila konsenzu: 100 %	elektívna disekcia LU pre cSCC by sa nemala vykonávať

Odporúčanie č. 7


Standardné postupy 	
Elektívna disekcia lymfatických uzlín pri mcSCC do glandula parotis	Odporúčania založené na dôkazoch
Stupeň odporúčania: C Úroveň dôkazu: 3 Sila konsenzu: 95 %	elektívna krčná disekcia môže byť diskutovaná a ponúknutá pri mcSCC do glandula parotis

Rádioterapia

Odporúčanie č. 8

Standardné postupy 	
Definitívna primárna RT	Odporúčania založené na dôkazoch
Stupeň odporúčania: B Úroveň dôkazu: 3 Sila konsenzu: 100 %	primárna RT by mala byť alternatívou voči chirurgii u inoperabilných alebo ťažko-operovateľných nádorov alebo pri nesúhlase pacienta s chirurgickou excíziou

Odporúčanie č. 9

Standardné postupy 	
Adjuvantná RT	Odporúčania založené na dôkazoch
Stupeň odporúčania: B Úroveň dôkazu: 3 Sila konsenzu: 85 %	adjuvantná RT sa má aplikovať u cSCC v oblasti hlavy a krku s metastázami do regionálnych LU a pri extrakapsulárnom šírení. Pooperačná RT sa má aplikovať po chirurgickej excízii pre cSCC ak sú pozitívne okraje a reexcízia nie je možná

Adjuvantná systémová liečba

Nie sú validované dáta, ktoré by podporovali používanie systémovej adjuvantnej chemoterapie pri lokalizovanom cSCC po resekcii RO. V súčasnosti prebiehajú klinické skúšania s protilátkami anti-PD-1 (cemiplimabom a pembrolizumabom).

Neoadjuvantná liečba

Zmyslom neoadjuvantnej liečby je zmenšiť veľkosť nádoru pred chirurgickým zákrokom tak, aby ostal menší chirurgický defekt a bola možná ľahšia rekonštrukcia. Existujú len malé počty pacientov liečených v neoadjuvantnom režime s EGFRi a očakávajú sa výsledky neoadjuvantnej aplikácie cemiplimabu.

Liečba intranzitných metastáz


Odporúča sa kompletne chirurgické odstránenie satelitných alebo intranzitných metastáz, ak je to technicky možné. Adjuvantná terapia môže byť v takýchto prípadoch prínosom. Pri mnohopočetných, neresekovateľných metastázach na končatinách sa upúšťa od amputácie, nakoľko táto nemala vplyv na prognózu ochorenia a v súčasnosti sú dostupné viaceré lokálne a systémové alternatívy zabraňujúce mutilácii. Z lokálnych modalít sú to RT, intralezionálna chemoterapia, intralezionálna aplikácia interferonu alfa, elektrochemoterapia alebo izolovaná perfúzia končatín. Zo systémových modalít: retinoidy, chemoterapia, EGFRi,

imunoterapia s anti PD-1. U imunosuprimovaných pacientov redukcia alebo vynechanie imunosupresívnych liekov.


Systémová liečba pokročilého cSCC

Imunoterapia s inhibítormi cieľových bodov imunity


Odporúčanie č. 10

Standardné postupy 	
Imunoterapia pre lacSCC alebo mcSCC	Odporúčania založené na dôkazoch
Stupeň odporúčania: A Úroveň dôkazu: 2 Sila konsenzu: 100 %	pacienti s mcSCC alebo lacSCC, nevhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívnu RT, by mali dostávať liečbu s protilátkami anti PD-1 (cemiplimab, pembrolizumab)

Odporúčanie č. 11

Standardné postupy 	
EGFR inhibítory	Odporúčania založené na dôkazoch
Stupeň odporúčania: C Úroveň dôkazu: 3 Sila konsenzu: 80 %	cetuximab možno použiť u pacientov s lacSCC a mcSCC, ktorí zlyhali v odpovedi alebo netolerovali imunoterapiu. Cetuximab v kombinácii s CHT alebo RT sa favorizuje voči monoterapii s cetuximabom

Odporúčanie č. 12

Standardné postupy 	
Chemoterapia pri lacSCC alebo mcSCC	Odporúčania založené na dôkazoch
Stupeň odporúčania: C Úroveň dôkazu: 3 – 4 Sila konsenzu: 90 %	CHT možno použiť u pacientov, ktorí neodpovedajú alebo netolerujú imunoterapiu s anti-PD-1. Preferujú sa lieky na báze platiny, CHT je účinnejšia, ak sa kombinuje s EGFRi alebo s RT

Elektrochemoterapia

Elektrochemoterapia pre cSCC spočíva v i.v. aplikácii bleomycínu alebo cisplatiny, nasleduje nasadenie ihlovej elektródy do tumoróznej masy a pulzná aplikácia. Účinnosť elektrochemoterapie v zmysle kontroly ochorenia a lokálnej odpovede sa udáva v rozpätí

20 % - 70 %. Elektrochemoterapiu možno použiť aj na zníženie progresie nádoru s benefitom voči krvácaniu a iným symptómom spojeným s tumoróznou masou.

Prognóza

Väčšina cSCC ak sa lieči zavčas a správne, zriedkavo metastázuje. Väčšina týchto nádorov má veľmi dobrú prognózu, s viac ako 5-ročným preživaním u vyše 90 % pacientov. Rekurencia sa odhaduje asi u 4,6 % pacientov, 3,7 % má nodálne postihnutie a 2,1 % pacientov na toto ochorenie umiera. Najviac pacientov s mcSCC má metastázy v oblasti hlavy a krku alebo v oblasti lymfatických uzlín slinnej žľazy. Riziko sa zvyšuje vekom, u mužov, u pacientov s imunosupresiou, pri lokalite na ušnici a pere.

Ďalšie sledovanie (follow- up)

Pacientov s cSCC treba dôsledne sledovať, aby sa včas zachytila prípadná rekurencia alebo vývoj ďalších keratinocytových nádorov a melanómu. Pacientov treba dôsledne kontrolovať najmä v prvých rokoch po stanovení diagnózy. Frekvencia kontrolných vyšetrení závisí od rizika lokality primárneho cSCC, lokálnej rekurencie, či metastatického šírenia.

Sledovanie všetkých pacientov má obsahovať fyzikálne vyšetrenie, vrátane vyšetrenia celého kožného povrchu, vyšetrenie a palpáciu miesta excízie, vyšetrenie in-tranzitnej cesty a regionálnych lymfatických uzlín.

Histopatologicky diagnostikované primárne nízkorizikové cSCC u starších pacientov v lokalitách exponovaných slnečnému žiareniu nevyžadujú dlhodobé sledovanie, frekvencia a dĺžka sledovania podľa zhodnotenia rizikových faktorov. Klinické vyšetrenie každých 6 - 12 mesiacov počas 5 rokov, bez zobrazovacích vyšetrení, predpokladá sa nízke riziko rekurencie alebo nových kožných nádorov.

Vysokorizikové primárne cSCC sa majú počas prvých 2 rokov klinicky sledovať každých 3 - 6 mesiacov, v 3 - 5 roku každých 6 - 12 mesiacov, potom 1krát ročne. Ultrazvuk lymfatických uzlín každých 3 - 6 mesiacov počas 2 rokov (v závislosti na posúdení rizika a predchádzajúcich nálezov). Predpokladá sa riziko lokálnej rekurencie alebo nových kožných nádorov aj riziko regionálnych metastáz.

Lokálne pokročilé alebo metastatické cSCC treba klinicky sledovať každé 3 mesiace počas 5 rokov, potom každých 6 - 12 mesiacov. Zo zobrazovacích vyšetrení ultrazvuk lymfatických uzlín každých 3 - 6 mesiacov počas 5 rokov, potom každých 6 - 12 mesiacov. CT, MRI alebo PET / CT každých 3 - 6 mesiacov počas 3 rokov, potom individuálne podľa symptómov a štádia. Predpokladá sa vysoké riziko regionálnych a vzdialených metastáz.

U imunosuprimovaných pacientov (orgánovo transplantovaní, pacienti s chronickou lymfocytovou leukémiou alebo s xeroderma pigmentosum) je potrebné klinické sledovanie počas celého života v 3 - 6 mesačných intervaloch podľa charakteristiky primárnych nádorov. Zobrazovacie vyšetrenia podľa charakteristiky primárnych nádorov. Predpokladá sa veľmi vysoké riziko nových kožných nádorov a rekurencie.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízná činnosť, PZS a pod.)

Pri liečbe cSCC možno počítať s dočasnou pracovnou neschopnosťou, pokiaľ sa nedosiahne uspokojivá kompenzácia klinického stavu a potrebná funkčná schopnosť. Pri pokročilejšom ochorení alebo pri progresii ochorenia možno zväžiť dlhodobú pracovnú neschopnosť, v indikovaných prípadoch je potrebné osobitné posúdenie pre účel priznania invalidity.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Organizácia starostlivosti sa popisuje v bode Kompetencie. Diagnosticko-terapeutickým štandardom vypracovaným pre cSCC sa riadia vo svojej činnosti všeobecní lekári pre dospelých, otorinolaryngológovia, chirurgovia, plastickí chirurgovia, chirurgovia v onkologických centrách, neštatni dermatovenerológovia, dermatovenerológovia vo všetkých typoch nemocníc, dermatovenerológovia na iných dermatovenerologických pracoviskách a v onkodermatologických centrách, klinickí rádioterapeuti, klinickí onkológovia.

Ďalšie odporúčania


Platba od zdravotných poisťovní je potrebná pre všetky dermatologické a chirurgické pracoviská, ktoré zabezpečujú liečbu nízko-rizikových operabilných cSCC, pre onkodermatologické centrá, ktoré zabezpečujú liečbu pacientov so všetkými formami kožných skvamocelulárnych karcinómov (nízkorizikových, vysoko rizikových, lokálne pokročilých a metastatických) v spolupráci s onkologickým chirurgom, rádioterapeutom a klinickým onkológom. Predpokladom kontroly kvality liečby (celkové prežívanie) pacientov s cSCC je pravidelná aktualizácia Národného onkologického registra (NOR).

Doplňkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

U operabilných nízkorizikových foriem cSCC zodpovedá za liečbu dermatovenerológ, chirurg v ambulantnej alebo nemocničnej praxi, pri nízko rizikových, vysoko rizikových, lokálne pokročilých a metastatických formách cSCC dermatovenerológ onkodermatologického centra v spolupráci s onkologickým chirurgom, s rádioterapeutickým a chemoterapeutickým pracoviskom. U inoperabilných štádií zodpovedá za liečbu rádioterapeutické a chemoterapeutické pracovisko.

Alternatívne odporúčania

Odporúčanie č. 13

Standardné postupy 	
Deštrukčné techniky	Odporúčania založené na konsenze
GCP (good clinical practice) Sila konsenzu: 95 %	deštruktívne techniky ako kyretáž a elektrodesikácia, kryoterapia, fotodynamická liečba a laserová liečba, sa neodporúčajú v liečbe primárnych invazívnych cSCC. Výnimky možno zvážiť pri nádoroch malej veľkosti a/alebo pri mnohopočetných cSCCs v nízko-rizikových oblastiach, kde nie je chirurgia možná alebo by mala neakceptovateľné následky

Špeciálny doplnok štandardu

Zatiaľ nie je potrebný.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Plánovaný audit a revízia tohto štandardného diagnostického a terapeutického postupu po 5 rokoch, resp. ad hoc pri novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky a liečby cSCC v čo najskoršom čase, kedy je možné takýto postup zaviesť do zdravotného systému v Slovenskej republike.

Klinický audit, zber indikátorov (vrátane multidisciplinárnej úrovne posudzovania kvality života) a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri revízii.

Literatúra

1. Alam M, Armstrong A, Baum CH, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018 ,78: 560-578.
2. Collins L, Asfour L, Stephany M, et al. Management of Non-melanoma Skin Cancer in Transplant Recipients. *Clinical Oncology* 2019 , 31 : 779-788.
3. Gee HE, Veness MJ. High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Current Otorhinolaryngology Reports*.2018,6 : 120-128.
4. Gellrich FF, Huning S, Beissert S, et al. Medical treatment of advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 ,33 (8) :38-43.
5. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, et al. In : Group OLoEW, editor. the oxford levels of evidence 2 : Oxford Center for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Access Date : 23. April 2019.
6. Keyal U, Bhatta AK, Zhang G, Li Wang X. Present and future perspectives of photodynamic therapy for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2019 ,80 :765-773.
7. Mendez T, Saffari S, Cowan JM, et al. Delineating cell behavior and metabolism of non-melanoma skin cancer in vitro. *In Vitro Cellular & Developmental Biology – Animal* 2020,56 :165-180.
8. Nägeli MC, Ramelyte E, Dummer R. Cutaneous squamous cell carcinomas on special locations : perioral, periocular and genital area. *J Eur Acad Dermatol Venereol* . 2019 ,33 (8) : 21-24.
9. Perez MC, Luu C, Sarnaik AA, Zager JS. Considerations for Nonmelanoma Skin Cancer : Clinical Presentation. Springer International Publishing AG. 2018 :75-87.
10. Pfeifer GP. Mechanisms of UV-induced mutations and skin cancer. *Genome Instability & Disease* 2020, 1 : 99-113.
11. Plasmeijer EI, Sachse MM, Gebhardt C, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) and immunosurveillance-the impact of immunosuppression on frequency of cSCC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* .2019 ,33 (8) :33-37.
12. Schmitz L, Kanitakis J. Histological classification of cutaneous squamous cell carcinomas with different severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.2019, 33 (8) : 11-15.

13. Schmitz L, Gambichler T, Kost C , et al. Cutaneous squamous cell carcinomas are associated with basal proliferating actinic keratoses. Br J Dermatol.2019,180 (4) :916-921.
14. Schmults CD , Karia PS, Carter JB , et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma a 10-year,single-institution cohort study. JAMA Dermatol.2013 ,149 (5) : 541-547.
15. Stang A, Khil L, Kajuter H , et al. Incidence and mortality for cutaneous squamous cell carcinoma : comparison across the continents. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 ,33 (8) : 6-10.
16. Stratigos AJ ,Garbe C ,Dessinioti C ,Lebbe C, Bataille V , Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin : Part 2. Treatment. European Journal of Cancer ,<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.008>
17. Stratigos AJ ,Garbe C,Dessinioti C ,Lebbe C, Bataille V ,Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin : Part 1. Epidemiology,diagnostics and prevention. European Journal of Cancer 2020, 128 : 60-82.
18. Weber P, Tschandl P, Sinz CH, et al . Dermatoscopy of Neoplastic Skin Lesions : Recent Advances, Updates and Revisions. Cur Treat Options in Oncol. 2018 , 19 (11) :56 : 1-17
19. Willenbrink TJ , Jambusaria - Pahlajani A , Arron S , et al. Treatment approaches in immunosuppressed patients with advanced cutaneous squamous-cell carcinoma.J Eur Acad Dermatol Venereol.2019, 33 (8) : 38-43.
20. Zink A. Trends in the treatment and prevention of keratinocyte carcinoma (non-melanoma skin cancer).Curent Opinion in Pharmacology 2019, 46 : 19-23.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský

minister