

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

ПЛОСКОКЛІТИННИЙ РАК ШКІРИ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови:	5
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ	9
<i>European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention – Update 2023 / Європейська консенсусна міждисциплінарна настанова з ведення інвазивної плоскоклітинної карциноми шкіри. Частина 1: Діагностика і профілактика – Оновлення 2023 року</i>	11
Узагальнення	11
1. Інформація про цю настанову	11
1.1. Товариства, під керівництвом яких розроблялася настанова	11
1.2. Фінансування розробки цієї настанови	11
1.3. Обмеження відповідальності	11
1.4. Сфера застосування	12
1.5. Цільова популяція	12
1.6. Цілі та формулювання запитань	12
1.7. Для кого призначена ця настанова і як довго вона буде залишатися чинною	12
1.8. Методи	13
1.9. Процес досягнення консенсусу	14
3.1. Прогноз	19
4.1. Молекулярний патогенез	21
5.1. Клінічна діагностика	21
5.2. Дерматоскопія та інші неінвазивні методи діагностики	22
5.3. Патогістологічна діагностика	24
8.1. Загальний медичний огляд	33
8.2. Візуалізаційні методи обстеження лімфатичних вузлів	33
8.3. Візуалізаційні методи діагностики при мпшПКК та при віддалених метастазах	35
8.4. Біопсія сторожового лімфатичного вузла (БСЛВ)	36
11.1. Первинна профілактика у імуноскомпроментованих пацієнтів	40
11.2. Вторинна профілактика у імуноскомпроментованих пацієнтів	40
11.2.1. Системна хіміопрофілактика	40
11.2.1.1. Ретиноїди	40
11.2.1.2. Нікотинамід	40
11.2.1.3. Капекитабін	41
11.2.2. Модифікація імуносупресії	41
11.3. Встановлення порядку застосування різних підходів до профілактики шПКК	42

11.4. Спостереження	42
<i>European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment – Update 2023» / «Європейська консенсусна міждисциплінарна настанова з ведення інвазивної плоскоклітинної карциноми шкіри: Частина 2. Лікування – Оновлення 2023 року</i>	<i>58</i>
Узагальнення.....	58
1. Інформація про цю настанову.....	59
1.1. Процес досягнення консенсусу.....	59
1.2. Обмеження відповідальності.....	60
2. Загальні міркування для лікування шПКК.....	60
3. Хірургічне втручання при звичайній первинній шПКК.....	61
3.1. Стандартна резекція.....	62
3.2. Хірургічне втручання з мікрографічним контролем.....	64
4. Хірургічне втручання при метастазах в регіонарні лімфатичні вузли.....	65
5. Альтернативні методи лікування	67
5.1. Кюретаж і електродесикація (КіЕ).....	67
5.2. Інші деструктивні методи лікування: Кріохірургічні втручання, лазерна хірургія, фотодинамічна терапія (ФДТ)	67
5.3. Внутрішньопухлинне введення цитостатиків	67
6. Променева терапія.....	68
6.1. Первинна радикальна променева терапія	68
6.2. Післяопераційна ПТ.....	69
6.2.1. Радикальна післяопераційна променева терапія	69
6.2.2. Ад'ювантна променева терапія	70
7. Ад'ювантна системна терапія	71
8. Неоад'ювантна терапія.....	71
9. Лікування транзитних метастазів.....	72
10. Методи системного лікування при шПКК пізніх стадій.....	72
10.1. Імуноterapia інгібіторами контрольних імунних точок.....	72
10.2. Інгібітори EGFR	74
10.2.1. Цетуксимаб, хіміотерапія або комбінація різних засобів лікування	75
10.3. Електрохіміотерапія	76
11. Клінічні дослідження.....	77
11.1. Дослідження з цеміплімабом або пембролізумабом	77
11.1.1. Дослідження неоад'ювантної терапії	77
11.1.2. Дослідження ад'ювантної терапії	78

11.1.3. Внутрішньопухлинне введення цеміплімабу.....	78
11.1.4. Онколітичні вакцини	78
11.1.5. Комбінація імунотерапії з EGFRi	79
11.1.6. Інші дослідження.....	79
12. Міркування щодо лікування у імуноскопроментованих пацієнтів	80
12.1. Первинна шПКК	80
12.2. Місцевопоширена (мпшПКК) і метастатична шПКК (мшПКК)	80
12.3. Наявність шПКК до трансплантації і повторна трансплантація після виникнення шПКК	82
13. Найкраща підтримувальна терапія	82
14. Подальше спостереження.....	83
14.1. Визначення пухлин / пацієнтів високого ризику	83
14.1.1. Оцінка ризику виникнення місцевого рецидиву.....	87
14.1.2. Оцінка ризику виникнення віддалених метастазів	87
14.1.3. Оцінка ризику виникнення множинних пухлин	87
14.1.4. Оцінка ризику у пацієнтів з порушенням імунної функції.....	87
15. Взаємодія з пацієнтом	87

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови:

Кукушкіна Марія Миколаївна	керівник центру онкології медичної мережі «Добробут», заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Василенко Сергій Сергійович	лікар-хірург-дерматолог клініки персоналізованої медицини «Євродерм» ТОВ «Євродерм» (за згодою);
Галайчук Ігор Йосифович	завідувач кафедри онкології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України;
Калмикова Антоніна В'ячеславівна	лікар-патологоанатом товариства з обмеженою відповідальністю «Експертна патоморфологічна лабораторія» (за згодою);
Кметюк Ярослав Володимирович	керівник Всеукраїнського центру радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного Управління справами (за згодою);
Ковмір Юлія Валентинівна	представник громадської організації «Афіна. Жінки проти раку» (за згодою);
Олійніченко Олена Геннадіївна	завідувач ПЕТ/КТ блоку Центру ядерної медицини комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою);
Салинко Руслан Миколайович	директор ТОВ «Центр амбулаторної хірургії», завідувач хірургічною службою МЦ Експерт Хелс (за згодою);
Сілаєва Ольга Святославівна	лікар з променевої терапії вищої категорії, керівник Центру променевої терапії Універсальної клініки «Оберіг»;
Сліпецький Роман Ростиславович	лікар-хірург онколог відділу пухлин голови та ший комунального неприбуткового підприємства Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», асистент кафедри онкології і радіології факультету післядипломної освіти

державного неприбуткового підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко заступник директора - начальник управління
Оксана стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги
Іванівна Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я
державного підприємства «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України», заступник
голови робочої групи з методологічного супроводу.

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Літус Олександр голова групи експертів МОЗ України за напрямом
Іванович «Дерматовенерологічна допомога», д.мед.н, професор
Остафійчук завідувач відділу онкоортопедії та пухлин шкіри
Василь державного некомерційного підприємства
Васильович «Національного інституту раку» к.мед.н.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2030 рік

Список скорочень

AGREE	оцінка якості настанов для досліджень та оцінок
AJCC	Американський об'єднаний комітет з онкологічних захворювань
BAD	Британська асоціація дерматологів
BRAF ⁱ	інгібітор білку BRAF
BWH	лікарня Брігем з жіночою клінікою
CCPDMA	повна оцінка країв пухлини по периметру резекції та глибокого краю пухлини
EADO	Європейська асоціація дерматоонкології
EADV	Європейська академія дерматології і венерології
EDF	Європейський дерматологічний форум
EGFR	рецептор епідермального фактору росту
EGFR ⁱ	інгібітори EGFR
EMA	Європейське агентство лікарських засобів
ESMO	Європейське товариство медичної онкології
ESTRO	Європейське товариство з променевої терапії і онкології
EORTC	Європейська організація з дослідження та лікування онкологічних захворювань
FDA	Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США
GEP	профіль генної експресії
GPO	програма з розробки настанов в онкології
GPP	принципи Належної клінічної практики
HNCIG	Міжнародна група з питань раку голови і шиї
HLA	головний комплекс гістосумісності людини
ICD	Міжнародна класифікація захворювань
ITEM	Шкала оцінки за наявністю імуносупресії, методом лікування, поширенням за межі лімфовузлів і статусом країв резекції
MAPK	шлях, опосередкований протеїнкіназами, що активуються мітогенами
Mb	мегабаза
NCCN	Національна комплексна онкологічна мережа
NCI	Національний онкологічний інститут
NCRAS	Національна служба Великої Британії для реєстрації та аналізу онкологічних захворювань
PD-1	рецептор програмованої смерті 1 типу
PDEMA	оцінка периферичного і глибокого анфасного краю резекції
QALY	роки життя з поправкою на якість життя
RECIST	критерії оцінки відповіді на лікування солідних пухлин
TGF- β	трансформуючий фактор росту бета
TMB	мутаційне навантаження пухлини
UEMS	Європейський союз медичних спеціалістів
UICC	Союз міжнародного контролю онкологічних захворювань
AK	актинічний кератоз
БІКТ	блокада імунних контрольних точок
БКК	базальноклітинна карцинома
БСЛВ	біопсія сторожового лімфатичного вузла
БТ	брахітерапія
ВБП	виживаність без прогресування
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВКМ	конфокальна мікроскопія <i>in vivo</i>

ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	відношення ризиків
β-ВПЛ	вірус папіломи людини бета
ГХТЗ	гідрохлортіазид
ГШ-ПКК	плоскоклітинна карцинома голови і шиї
ДІ	довірчий інтервал
ДПТ	дистанційна променева терапія
ЕХТ	електрохіміотерапія
ЗВ	загальна виживаність
ЗЧВ	загальна частота відповіді
ІКН	інгібітори кальциневрину
ІПТ	інтервенційна променева терапія
КН	клінічна настанова
КіЕ	кюретаж і електродесикація
КТ	комп'ютерна томографія
ЛК-ОКТ	конфокальна оптична когерентна томографія з лінійним полем освітлення
МОМ	мікрографічна операція за Mohs
мшПКК	метастатична плоскоклітинна карцинома шкіри
мпшПКК	місцевопоширена плоскоклітинна карцинома шкіри
МРТ	магнітно-резонансна томографія
НПЗЗ	нестероїдні протизапальні засоби
НПРОК	синдром спадкового неполіпозного раку ободової кишки
ОКТ	оптична когерентна томографія
ПВ	повна відповідь
ПЗ	прогресування захворювання
ПЗЛ	поширення за межі лімфовузлів
ПЕТ	позитронно-емісійна томографія
ПНІ	периневральна інвазія
ПТ	променева терапія
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
РТО	реципієнти трансплантатів органів
СЗ	стабільне захворювання
СЗВ	специфічна для основного захворювання виживаність
ТЗ	тіазидні діуретики
ТКІ	інгібітори тирозинкінази
ТАПБ	тонкоголова аспіраційна пункційна біопсія
УЗД	ультразвукове дослідження
УФВ	ультрафіолетове випромінювання
ФДТ	фотодинамічна терапія
5-ФУ	фторурацил
ХВ	хірургічне втручання
ХЛЛ	хронічний лімфолейкоз
ЧВ	часткова відповідь
ЧКЗ	частота контролю захворювання
шПКК	плоскоклітинна карцинома шкіри

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (далі – КН) «Плоскоклітинний рак шкіри» (Плоскоклітинна карцинома шкіри) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313 (зі змінами).

Дана КН є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією документів **«European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell інвазивної плоскоклітинної карциноми шкіри. Частина 1: Діагностика і профілактика – Оновлення 2023 року»** та **«European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment – Update 2023»/ «Європейська консенсусна міждисциплінарна настанова з ведення інвазивної плоскоклітинної карциноми шкіри: Частина 2. Лікування – Оновлення 2023 року»**, що були обрані робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з плоскоклітинним раком шкіри та ґрунтуються на даних доказової медицини щодо ефективності та безпеки медичних заходів та організаційних принципів її надання. Використані джерела були обрані на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного інструменту – опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.

З повним текстом документу, методологією його створення, інструментами для впровадження та доказовою базою, на підставі якої сформовані ключові рекомендації можна ознайомитись за посиланням: <https://eado.org/european-guidelines/>.

Адаптація КН передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я України, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Слід зазначити, що існують певні перешкоди при призначенні деяких лікарських засобів для лікування базальноклітинної карциноми дітям віком до 12 років через відповідні обмеження, зазначені у затверджених МОЗ України інструкціях для медичного застосування. Відповідно до статті 44¹ Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» незареєстровані лікарські засоби або зареєстровані лікарські засоби за показаннями, не зазначеними в інструкції для медичного застосування чи короткій характеристиці лікарського засобу, в межах програм розширеного доступу пацієнтів до незареєстрованих лікарських засобів або програм доступу суб'єктів дослідження (пацієнтів) до досліджуваного лікарського засобу після завершення клінічного дослідження можуть використовуватися в інтересах

лікування особи виключно після отримання її письмової згоди. Пацієнтам віком до 14 років (малолітнім особам) зазначені лікарські засоби можуть призначатися за наявності письмової згоди її батьків (одного з батьків) або інших законних представників (законного представника), а стосовно особи віком від 14 до 18 років - за її письмовою згодою та письмовою згодою її батьків (одного з батьків) або інших законних представників (законного представника), стосовно особи, цивільна дієздатність якої обмежена, - за її письмовою згодою та письмовою згодою її піклувальників (піклувальника), стосовно особи, визнаної у встановленому законом порядку недієздатною, - за письмовою згодою її законного представника. При отриманні згоди на застосування таких лікарських засобів особі та/або її законному представнику має надаватися повна інформація про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати від застосування цих лікарських засобів, наявність чи відсутність альтернативних варіантів лікування.

КН – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики та не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відміняють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention – Update 2023 / Європейська консенсусна міждисциплінарна настанова з ведення інвазивної плоскоклітинної карциноми шкіри. Частина 1: Діагностика і профілактика – Оновлення 2023 року

Узагальнення

Інвазивна плоскоклітинна карцинома шкіри (шПКК) є одним із найпоширеніших видів раку серед білої раси, що становить 20% усіх злоякісних новоутворень шкіри. Загалом шПКК має переважно дуже сприятливий прогноз після лікування з 5-річним рівнем одужання понад 90%. Незважаючи на в цілому сприятливий прогноз і пропорційно рідкісні випадки смерті через це захворювання, шПКК асоціюється з великою загальною кількістю випадків смерті внаслідок високої частоти виникнення цього захворювання. Було створено мультидисциплінарну групу експертів з Європейської асоціації дерматоонкології (EADO), Європейського дерматологічного форуму (EDF), Європейського товариства з променевої терапії і онкології (ESTRO), Європейського союзу медичних спеціалістів (UEMS), Європейської академії дерматології і венерології (EADV) і Європейської організації з дослідження та лікування онкологічних захворювань (EORTC), які співпрацювали з метою оновлення рекомендацій з ведення шПКК на основі актуальних даних літератури та консенсусу експертів. У Частині 1 цієї настанови розглядаються оновлення класифікації, епідеміології, діагностики, стратифікації ризику, стадіювання та профілактики цього захворювання у пацієнтів з нормальною імунною функцією і у пацієнтів з імуносупресією.

КЛЮЧОВІ СЛОВА

Інвазивна плоскоклітинна карцинома шкіри; пізні стадії захворювання; високий ризик; місцевопоширена шПКК; метастатична шПКК; діагностика; прогноз; стадіювання; профілактика; імуносупресія.

1. Інформація про цю настанову

1.1. Товариства, під керівництвом яких розроблялася настанова

Ця настанова була розроблена від імені Європейського дерматологічного форуму (EDF), відповідно до рішення, прийнятого на засіданні EDF у січні 2017 року. Європейська асоціація дерматоонкології (EADO) координувала внески авторів у співпраці з Європейським товариством з променевої терапії і онкології (ESTRO), Європейським союзом медичних спеціалістів (UEMS) та Європейською академією дерматології та венерології (EADV). З метою забезпечення міждисциплінарного характеру цієї настанови вона розроблялась у співпраці з Європейською організацією з дослідження та лікування онкологічних захворювань (EORTC). Відповідальними редакторами і координаторами цієї настанови є: Александер Дж. Стратігос, Клаус Гарбе і Жан-Жак Гроб. Для розробки цієї настанови співпрацювали 35 експертів з 16 країн, усі з яких були делегатами від національних та/або міжнародних медичних товариств.

1.2. Фінансування розробки цієї настанови

Автори виконували цю роботу на добровільній основі та не отримували ніяких винагород. Витрати на поїздки для участі у засіданнях консенсусної групи частково відшкодовувалися EADO. Члени групи з розробки настанови заявляють про відсутність у них будь-якого конфлікту інтересів у відповідній області.

1.3. Обмеження відповідальності

Медицина знаходиться у процесі постійного розвитку. Це означає, що усі твердження, особливо ті, що стосуються діагностичних та лікувальних процедур, можуть відображати лише ті наукові знання, які були доступні на час видання цієї настанови. Автори настанови з максимальною ретельністю формували рекомендації щодо лікування та щодо вибору лікарських засобів та їхнього дозування. Тим не менш, користувачів закликають звіритися про

всяк випадок з інформацією, наведеною в інструкціях для медичного застосування відповідних лікарських засобів, та з експертною інформацією, що надається виробниками, та у разі виникнення будь-яких сумнівів консультуватися зі спеціалістами. Враховуючи суспільну значущість цього документа, про усі невідповідності, які можуть бути значущими, необхідно повідомляти редакторам Програми розробки настанов з онкології (GPO). Проте користувач несе власну відповідальність за всі діагностичні та лікувальні підходи, лікарські засоби та дози. У цій настанові не зазначаються зареєстровані торгові марки (захищені назви продуктів). Проте відсутність таких згадок не є вказівкою на те, що назви цих продуктів є незахищеними.

Ця публікація є захищеною авторськими правами в усіх її частинах. Будь-яке використання, що не відповідає положенням законодавству про авторські права, без письмового дозволу GPO EADO заборонене та переслідується згідно з законом. Жодна частина цієї публікації не може бути відтворена жодним способом без письмового дозволу GPO. Це, зокрема, стосується копіювання, перекладів, запису на мікроплівку та зберігання, внесення та використання у електронних системах, внутрішніх мережах зв'язку та Інтернеті.

1.4. Сфера застосування

Ця настанова була підготовлена з метою надання допомоги клініцистам у діагностиці, подальшому спостереженні та лікуванні пацієнтів з інвазивною плоскоклітинною карциномою шкіри (шПКК). Робота над цим оновленням була розпочата переважно у зв'язку з прогресом у підходах до системного лікування та новими доказовими даними щодо прогностичних факторів ризику, візуалізаційних методів обстеження та ад'ювантної променевої терапії, що дає підстави для використання більш нового підходу до визначень, класифікації ризиків та мультидисциплінарних стратегій лікування цього захворювання. Використання цієї настанови у клінічній практиці має покращити надання медичної допомоги пацієнтам.

1.5. Цільова популяція

Ця настанова з ведення шПКК у двох частинах містить рекомендації для діагностики, подальшого спостереження та лікування пацієнтів з інвазивною шПКК. Настанова призначена для лікарів та середнього медичного персоналу. Автори намагалися написати та представити рекомендації настанови таким чином, щоб їх було легко зрозуміти, завдяки чому пацієнти теж могли б зрозуміти надані рекомендації.

1.6. Цілі та формулювання запитань

Ми зосередили увагу на інвазивній шПКК (далі - шПКК), за винятком раннього інтраепідермального ПКК-подібного актинічного кератозу (АК), хвороби Боуена та ПКК слизових оболонок – наприклад, локалізованих в ділянці статевих органів або на слизових оболонках губ, щік, порожнини носа, які часто змішуються з шПКК під єдиним терміном «пухлини голови і шиї». Особлива увага була приділена визначенням шПКК, діагностиці, класифікації ризиків, оновленим системам стадіювання та режимам лікування. Також були розглянуті питання навчання пацієнтів і профілактики. Формулювання у відповідних розділах робилися таким чином, щоб підтримувати клініцистів у їхній практиці.

1.7. Для кого призначена ця настанова і як довго вона буде залишатися чинною

Ця збірка рекомендацій буде допомагати медичним працівникам у веденні їх пацієнтів згідно з поточними стандартами надання медичної допомоги та доказової медицини. Вона не повинна розглядатися як заміник національних настанов, ухвалених у відповідних країнах. Ця настанова відображує найкращі опубліковані дані, доступні на час підготовки цього звіту. Слід дотримуватися обережності при інтерпретації цих даних; результати досліджень, проведених у майбутньому, можуть вплинути на висновки або рекомендації, що надаються у цьому звіті. Крім того, може бути необхідним відхилитися від цієї настанови для окремих

пацієнтів або в особливих обставинах. Як виконання рекомендацій, наведених у цій настанові, не може бути виправданням при звинуваченнях у недбалості (недобросовісному виконанні професійних обов'язків), так і відхилення від них необов'язково потрібно розглядати як недбалість. Ця настанова потребуватиме оновлення приблизно кожні 2 роки (дата завершення чинності: грудень 2025 року), але прогрес у медичних науках може вимагати більш раннього оновлення.

1.8. Методи

Ця Європейська міждисциплінарна настанова з ведення інвазивної плоскоклітинної карциноми шкіри була написана як єдиний документ, але потім опублікована у двох окремих частинах, які разом становлять єдине ціле: Частина 1 включає визначення, інформацію щодо епідеміології, етіопатогенезу, діагностики, класифікації ризику, стадіювання та профілактики, Частина 2 містить інформацію щодо лікування, підтримувальної медичної допомоги, навчання пацієнтів та подальшого спостереження (Stratigos et al. part 2. 2023).

Опублікована тут настанова є оновленням існуючої європейської консенсусної (EDF/EADO/EORTC) міждисциплінарної настанови з ведення інвазивної шПКК (попередньої версії 2020 року) [1,2] і була підготовлена з врахуванням додаткової інформації з інших сучасних настанов, в тому числі настанови Національної загальної мережі онкологічних закладів США (NCCN) для клінічної практики в онкології з ведення плоскоклітинного раку шкіри (версія 1.2023) [3] та настанови Британської асоціації дерматологів з ведення пацієнтів з плоскоклітинною карциномою шкіри від 2020 року [4]. Авторами був виконаний новий пошук літератури у базі даних Medline серед англomовних публікацій, з датою останнього пошуку 1 листопада 2022 року. Пошукові терміни включали: «плоскоклітинна карцинома шкіри», «плоскоклітинна карцинома» і «пізні стадії захворювання, місцевопоширена, звичайна первинна шПКК низького ризику, високого ризику, місцевопоширена шПКК, метастатична шПКК». Ці терміни комбінувалися з термінами «діагностика, прогноз, стадіювання, візуалізаційні методи обстеження, профілактика, хіміопрофілактика, настанова, лікування, хірургічна резекція, променева терапія, ад'ювантна терапія, системна терапія, анти-PD-1 антитіла, цеміпламаб, пембролізумаб, хіміотерапія, цетуксимаб, інгібітори рецепторів епідермального фактору росту, клінічні дослідження, подальше спостереження, навчання пацієнтів». Літературні джерела, на які посилалися відібрані статті, також переглядалися з метою пошуку додаткових релевантних публікацій. Останній пошук оновлених даних серед літературних джерел був проведений 10 березня 2023 року. Методологія цієї оновленої настанови базується на стандартах інструменту Оцінка якості настанов для досліджень та оцінок (AGREE II) [5].

Рекомендації склалися на основі рівня найкращих доступних якісних доказових даних і принципів Належної клінічної практики (GPP). Рівні доказовості визначалися згідно з Оксфордською класифікацією (Таблиця 1) [6]. У стислому викладі: рівень 1 вказує на найсильніші доказові дані, що ґрунтуються на систематичному огляді рандомізованих контрольованих досліджень або високоякісних досліджень, рівень 2 ґрунтується на рандомізованих або добре контрольованих когортних або перехресних дослідженнях, рівень 3 ґрунтується на нерандомізованих належним чином контрольованих дослідженнях, а рівні 4 та 5 вказують на найслабші докази, засновані на меншій кількості пацієнтів або низькій якості. Рівень може бути знижений з огляду на якість дослідження, неточність, непрямий характер даних, через неузгодженість даних різних досліджень або через те, що абсолютний розмір ефекту є дуже малим. Рівень може бути підвищений, якщо відмічається великий або дуже великий розмір ефекту. (Таблиця 1).

Класи рекомендацій класифікувалися наступним чином:

A: Сильна рекомендація. Що означає: «необхідно», «обов'язково».

B: Рекомендація. Що означає: «слід», «рекомендується».

C: Слабка рекомендація. Що означає: «можна/можливо».

X: Не рекомендується.

0: Конкретна рекомендація ще не сформульована. Доказові дані наразі відсутні або недостатні, щоб можна було надати якусь рекомендацію на підтримку або проти відповідного твердження.

У разі недоступності адекватних доказових даних з якогось питання рішення приймалося на основі консенсусу експертів згідно з принципами Належної клінічної практики (GPP).

Рукописи настанови додатково переглядалися рецензентами з кожного товариства, що брало участь у підготовці настанови, які не були включені в підготовку настанови як її автори.

1.9. Процес досягнення консенсусу

Процес досягнення консенсусу проходив таким чином: на першому етапі роботи над настановою (підготовка початкового проєкту настанови) були залучені медичні експерти, які брали участь у процесі розробки їх власних національних настанов. На другому етапі EORTC обирала експертів різних спеціальностей для участі в створенні цієї настанови. Засідання з метою досягнення консенсусу відбувалося в Римі, Італія, 25 листопада 2022 року, кінцеві результати якої: (1) схвалення тексту настанови та (2) показник консенсусного погодження не менше 80% щодо рекомендацій, які надаються у структурованих блоках та на рисунку. Голосування за рекомендації відбувалося з використанням варіантів «Погоджуюсь», «Не погоджуюсь» або «Утримуюсь», з можливістю надання коментарів. На засіданні для досягнення консенсусу були присутні 24 експерти. Після засідання для досягнення консенсусу було вирішено додати бокс щодо профілактики шПКК у реципієнтів трансплантатів солідних органів. Останній пошук оновлених даних серед літературних джерел, що був виконаний 10 березня 2023 року, не обумовив ніяких змін в боксах рекомендацій; в текст було додано нові посилання на літературні джерела, і були оновлені Додаткові таблиці 2 і 3 з огляду на дані мета-аналізу Закхема і співавт. [Zakhem et al.], 2023 р. [7]. Підготовка остаточного тексту документа та рекомендацій була виконана за участю усіх співавторів шляхом електронного листування впродовж першої половини 2023 року.

У порівнянні з рекомендаціями, представленими в настанові від 2020 року, у цьому оновленні зазначені нижче бокси рекомендацій були залишені без змін: Бокс 4. Перелік факторів високого ризику, і Бокс 7. Профілактика. Зазначені нижче бокси були оновлені: Бокс 1. Визначення та класифікації інвазивної шПКК, Бокс 2. Клінічна та неінвазивна діагностика первинної шПКК, Бокс 3. Результати патологічного дослідження, Бокс 5. Візуалізаційні обстеження для стадіювання, і Бокс 6. Біопсія сторожового лімфатичного вузла (БСЛВ). Було додано два нові бокси: Бокс 8. Застосування нікотинаміду для хіміопрофілактики у пацієнтів з нормальною імунною функцією з множинними пухлинами шПКК в анамнезі, і Бокс 9. Профілактика шПКК у реципієнтів трансплантатів солідних органів.

Підсумковий бокс рекомендацій з орієнтованими на клінічну практику твердженнями наведений в кінці цієї статті.

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови лікарський засіб нікотинамід в Україні зареєстрований як кристалічний порошок (субстанція) у подвійних поліетиленових мішках для фармацевтичного застосування та у складі комбінованих лікарських засобів.

2. Визначення шПКК

ПКК шкіри (шПКК) є поширеним раком шкіри, що характеризується злоякісною проліферацією кератиноцитів епідермісу та класифікується як карцинома, що походить з кератиноцитів разом з базальноклітинною карциномою [8]. Розрізняють *in situ* форму (хвороба Боуена) та інвазивну форму цього захворювання, та інвазивна шПКК, ймовірно, часто є останньою стадією тривалої інтраепідермальної дисплазії [9,10]. Ця настанова зосереджує увагу на інвазивній шПКК.

У залежності від ступеня поширення захворювання, розрізняють звичайну первинну пухлину шПКК (яка наразі є найбільш поширеною) і шПКК пізніх стадій (поширену).

Звичайні первинні шПКК – це неметастатичні шПКК, що зазвичай добре піддаються лікуванню та які додатково можна класифікувати на пухлини низького ризику та високого ризику, в залежності від ризику рецидиву. шПКК високого ризику визначається як інвазивна шПКК без локорегіонарних метастазів (транзитних метастазів або метастазів у регіонарні лімфовузли) або віддалених метастазів (з визначеною стадією N0 і M0), яка має характеристики, що асоціюються з підвищеним ризиком місцевого рецидиву і метастазування (детально описані в Розділі 6, Боксі 4), і яка може бути пролікована радикальним хірургічним втручанням або променевою терапією (ПТ). шПКК пізніх стадій класифікуються на місцевопоширену (мпшПКК) і метастатичну (мПКК), що включає шПКК з локорегіонарними метастазами та віддаленими метастазами відповідно.

МпшПКК слід визначати як неметастатичні шПКК, що не піддається ні хірургічному, ні променевому лікуванню з обґрунтованою надією на виліковування через множинні рецидиви, великі розміри пухлини, ерозію кісток або інвазію в кістки чи глибоку інфільтрацію за межами підшкірної тканини (в м'язи або вздовж нервів), або пухлини, при яких радикальна резекція призведе до неприйнятних ускладнень, захворюваності чи деформації [11-13]. Це відповідає нерезектабельній пухлині T3/T4 стадії (пухлині з інвазією глибоких структур) відповідно до 8-го видання класифікації стадіювання AJCC (Американського об'єднаного комітету з онкологічних захворювань) або UICC (Союзу міжнародного контролю онкологічних захворювань) [14,15].

МшПКК включає шПКК з локорегіонарними метастазами з транзитними метастазами або метастазами в регіонарні лімфатичні вузли або шПКК з віддаленими метастазами, що потребує системного лікування. шПКК з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли відповідає стадії III або IV стадії відповідно до 8-го видання класифікації стадіювання AJCC або UICC. Метастатична шПКК з віддаленими метастазами відповідає IV стадії. Наявність транзитних метастазів не включена до 8-го видання систем стадіювання AJCC/UICC.

Бокс 1 Визначення та класифікації інвазивної шПКК.

Визначення та класифікації інвазивної шПКК	Засновані на доказах твердження
Клас рекомендації: А	Звичайна первинна шПКК має класифікуватися як пухлина високого ризику або низького ризику. шПКК високого ризику визначається як інвазивна шПКК без локорегіонарних метастазів (транзитних метастазів або метастазів у регіонарні лімфовузли) або віддалених метастазів (з визначеною стадією N0 і M0), яка має характеристики, що асоціюються з підвищеним ризиком місцевого рецидиву та метастазування (Бокс 4). шПКК пізніх стадій має класифікуватися як місцевопоширена шПКК (мпшПКК), шПКК з локорегіонарними метастазами або шПКК з віддаленими метастазами. МпшПКК слід визначати як неметастатичні шПКК, що не піддається ні хірургічному, ні променевій терапії з обґрунтованою надією на виліковування через множинні рецидиви, великі розміри пухлини, ерозію кісток або інвазію в кістки чи глибоку інфільтрацію за межами підшкірної тканини (в м'язи або вздовж нервів), або інші пухлини, при яких радикальна резекція призведе до неприйнятних ускладнень, захворюваності або деформації.
Рівень доказовості: 1	Мета-аналіз [16], когортні дослідження 1 фази та 2 фази [13]. Сила консенсусу: 100%.

Таблиця 1

Рівень доказовості згідно з класифікацією Оксфордського центру доказової медицини від 2011 року.

Запитання	Етап 1 (Рівень 1 ^a)	Етап 2 (Рівень 2 ^a)	Етап 3 (Рівень 3 ^a)	Етап 4 (Рівень 4 ^a)	Етап 5 (Рівень 5)
Наскільки поширеною є проблема?	Місцеві та поточні випадкові аналізи вибірок (або збори даних з реєстрів)	Систематичний огляд аналізів, який дозволяє виконати співставлення з місцевими обставинами	Місцева не випадкова вибірка ^b	Серія випадків ^b	н/з
Чи є точним цей метод діагностики або моніторингу? (Діагностика)	Систематичний огляд досліджень з одномоментним зрізом даних з узгодженим застосуванням еталонних стандартів та «засліплення»	Індивідуальні дослідження з одномоментним зрізом даних з узгодженим застосуванням еталонних стандартів та «засліплення»	Непослідовні дослідження або дослідження без узгодженого застосування еталонних стандартів ^b	Дослідження типу «випадок-контроль» або з застосуванням незадовільних або незалежних еталонних стандартів ^b	Обґрунтування на основі механізму
Що буде відбуватися, якщо ми не додамо терапію? (Прогноз)	Систематичний огляд досліджень, в яких використовувалися когорти відстеження природного розвитку захворювання	Дослідження, в яких використовувалися когорти відстеження природного розвитку захворювання	Когортне дослідження або контрольна група в рандомізованому дослідженні ^a	Серія випадків, або дослідження типу «випадок-контроль», або прогностичне когортне дослідження низької якості ^b	н/з
Чи допомагає застосоване втручання? (Користь лікування)	Систематичний огляд рандомізованих досліджень або досліджень типу n-3-1 (з послідовним застосуванням порівнюваних стратегій у одного і того ж пацієнта)	Рандомізоване дослідження або обсерваційне дослідження з добре вираженим ефектом	Нерандомізоване контрольоване когортне дослідження / дослідження спостереження ^b	Серія випадків, дослідження типу «випадок-контроль» або дослідження з використанням історичного контролю ^b	Обґрунтування на основі механізму
Якими є часті шкідливі ефекти?	Систематичний огляд рандомізованих досліджень,	Індивідуально рандомізоване дослідження або (як	Нерандомізоване контрольоване когортне дослідження	Серія випадків, дослідження типу «випадок-контроль» або	Обґрунтування на основі механізму

(Шкідливі ефекти лікування)	систематичний огляд гніздових досліджень типу «випадок-контроль», дослідження типу n-3-1 (з послідовним застосуванням порівнюваних стратегій у одного і того ж пацієнта) з пацієнтом щодо якого ставиться запитання, або обсерваційне дослідження з добре вираженим ефектом	виняток) обсерваційне дослідження	/ дослідження спостереження (післяреєстраційний нагляд), якщо доступна достатня кількість даних, щоб можна було виключити часті шкідливі ефекти. (Для оцінки віддалених шкідливих ефектів необхідна достатня тривалість спостереження.) ^b	дослідження з використанням історичного контролю ^b	
Якими є рідкісні шкідливі ефекти? (Шкідливі ефекти лікування)	Систематичний огляд рандомізованих досліджень або дослідження типу n-3-1 (з послідовним застосуванням порівнюваних стратегій у одного і того ж пацієнта)	Рандомізоване дослідження або (як виняток) обсерваційне дослідження з добре вираженим ефектом			
Чи є цінним цей метод (раннього виявлення)? (Скринінг)	Систематичний огляд рандомізованих досліджень	Рандомізоване дослідження	Нерандомізоване контрольоване когортне дослідження / дослідження спостереження ^b	Серія випадків, дослідження типу «випадок-контроль» або дослідження з використанням історичного контролю ^b	Обґрунтування на основі механізму

^a Рівень може бути знижений з огляду на якість досліджень, неточність та непрямі доказові дані (PICO дослідження не відповідає питанням, поставленим PICO), через неузгодженість між дослідженнями або через те, що абсолютний розмір ефекту є дуже малим; рівень може бути підвищений, якщо відмічається великий або дуже великий розмір ефекту.

^b Як і завжди, систематичний огляд загалом є кращим, ніж індивідуальне дослідження.

3. Епідеміологія

шПКК є другим за частотою з найбільш поширених видів раку шкіри та складає 20% від усіх пухлин, що походять з кератиноцитів [8,17]. Співвідношення кількості випадків базальноклітинної карциноми (БКК) і шПКК варіює від 2 до 4:1 [17,18]. Більшість первинних шПКК (80-90%) локалізуються на шкірі голови та шиї [19]. Надійні популяційні дані про частоту шПКК наразі обмежені та відповідна інформація часто є недостовірною через включення випадків актинічного кератозу (АК) і ПКК *in situ*, проте існуючі дані вказують на те, що частота цього захворювання зростає в переважно білошкірих популяціях в усьому світі [18,20] і за прогнозами буде продовжувати збільшуватися [20-23].

У Таблиці 2 наведені міжнародні дані про частоту цього захворювання [24-32]. Показники захворюваності збільшуються з віком, у осіб чоловічої статі (стандартизований коефіцієнт захворюваності: 2,1; 95% довірчий інтервал [ДІ]: 2,06-2,14) та зі зменшенням географічної широти. Множинність пухлин чітко корелює з віком [24]. У Великій Британії за період з 2013 по 2015 роки 62,7% шПКК виникли у чоловіків (медіанний вік: 80 років). Середнє річне збільшення відсотка впродовж періоду з 2013 по 2015 роки становило 5% [26,27]. У Норвегії частота захворюваності з поправкою на вік за період з 1963 по 2011 роки збільшилася у 9 разів у осіб жіночої статі та у 6 разів у осіб чоловічої статі, особливо у віковій групі 70-79 років [28]. Дані з Шведського онкологічного реєстру показали більш високу частоту в популяціях, які проживають на одній і тій самій географічній широті, у жителів прибережних зон, де люди зазнають більшої кількості годин сонячного опромінення, у порівнянні з жителями регіонів, віддалених від берегової лінії [33]. Дані щодо частоти шПКК з поправкою на вік, отримані щодо північних широт з Рочестерського проєкту з оцінки епідеміології (Сполучені Штати Америки), показали збільшення цього показника на 263% з 1976-1984 рр. до 2000-2010 рр. та його диспропорційне збільшення у жінок та у людей віком до 40 років [31].

Значною мірою проблема отримання точних даних про частоту цього захворювання обумовлена неузгодженими практиками реєстрації випадків шПКК у різних країнах світу: висока частота виникнення, множинність та низький рівень смертності сприяють тенденції до незадовільного виявлення цього захворювання онкологічними реєстрами, в яких часто документується лише перший діагноз шПКК, якщо документується взагалі [20,26]. Особливо важливим наслідком цього є те, що асоційований тягар шПКК для системи охорони здоров'я суттєво недооцінюється [17,18,21,30,34].

Значно підвищені показники частоти шПКК відмічалися у пацієнтів, які перенесли трансплантацію солідних органів [35], та у пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ) [36] або з інфекцією вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) [37]. У Данії та в США у реципієнтів трансплантатів гемопоетичних стовбурових клітин ризик підвищувався у 9-18 разів у порівнянні із загальною популяцією [38,39]. У когортному дослідженні, що проводилося в США, у пацієнтів з ВІЛ з вмістом CD4-клітин < 200 клітин/мл ризик розвитку подальших шПКК після першої пухлини шПКК був у 2,2 разу вищий в порівнянні з особами без ВІЛ-інфекції [40].

Коментар робочої групи: Згідно з даними Національного канцер-реєстру немеланомні раки шкіри (НМРШ) стабільно займають одне з перших місць в структурі захворюваності населення України з питомою вагою близько 10,0%. Переважна більшість (близько 75%) цих захворювань складається з неагресивних базальноклітинних карцином. Загальна кількість нових випадків НМРШ у 2023 році склала 12 367 (5 644 чоловіків та 7 623 жінок); смертей – 397 (212 чоловіків та 185 жінок). Питома вага НМРШ серед усіх злоякісних новоутворень склала 9,0% у чоловіків та 11,0% у жінок. На момент встановлення діагнозу I, II, III та IV стадію було встановлено у 68,5%, 21,9%, 1,1% та 0,3% пацієнтів з НМРШ відповідно, у 3,2% стадія не була визначена. Наприкінці 2023 року на диспансерному обліку в Україні перебувало 195 440 пацієнтів з НМРШ*.

* - Рак в Україні, 2022-2032. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 54 - Київ, 2024.

3.1. Прогноз

Звичайні первинні шПКК у типових випадках є індолентними пухлинами, що рідко призводять до метастазування, якщо лікуються на ранніх термінах і правильно. Більшість пухлин шПКК характеризуються дуже сприятливим прогнозом, з 5-річним показником виживання більше 90% [41]. Частота рецидивів становила 4,6% у великому одноцентровому дослідженні, в якому взяли участь понад 900 пацієнтів з шПКК, подальше спостереження за якими здійснювалося впродовж приблизно 10 років, з частотою ураження лімфатичних вузлів 3,7% і частотою специфічної для основного захворювання смерті 2,1% [42]. Частота місцевого рецидиву становила 3% у проспективному дослідженні, в якому взяли участь 615 пацієнтів з резектованими хірургічним шляхом шПКК, з частотою метастазів 4% після подальшого спостереження з медіаною тривалості 43 місяці [43]. У великому когортному дослідженні, що проводилося у Великій Британії, частота рецидивів становила 2,7%, а частота розвитку метастазів – 1,2%, з яких 85% були метастазами з шПКК голови та шиї [44].

Документувалася популяційна частота шПКК пізніх стадій [18,26,45-47]. Найсвіжіші європейські дані щодо ризику метастазів були отримані від Національної служби Великої Британії для реєстрації та аналізу онкологічних захворювань (NCRAS): сукупна частота локорегіонарних або віддалених метастазів після медіанної тривалості подальшого спостереження у 15,2 місяців становила 2,1% (1,1% у жінок, 2,4% у чоловіків) у 2013-15 рр. Більшість мшПКК (85,2%) були діагностовані у межах 2 років після виявлення первинної пухлини шПКК. У більшості пацієнтів з мшПКК ділянкою метастазів були голова та шия або привушні лімфатичні вузли (73,6%). Ризик збільшувався з віком, у осіб чоловічої статі, у пацієнтів з імуносупресією, у більш високих квантилях за показниками соціальної незахищеності та при локалізації пухлини на вусі та на губі [26].

Таблиця 2

Міжнародні дані про частоту шПКК.

Країна	Період часу	Стандартизована за віком частота (на 100 000 ЛР)	Посилання
Австралія	2011-2014	270	[24]
Квінсленд	2011-2014	467	
Тасманія	2011-2014	175	
Велика Британія	2013-2015	77 у чоловіків 34,1 у жінок (для першої шПКК, на рік)	
Ірландія	1994-2011	66,1 у чоловіків 30,6 у жінок	[25]
Норвегія	2008-2011	20 у чоловіків 15 у жінок	[28]
США	2012	У північних широтах: 46,3-134,5 у чоловіків 15,7-42,9 у жінок У південних широтах: 233,2-497,1 у чоловіків 83,3-180,5 у жінок	[30]
У північних широтах США	1976-1984	207,5 у чоловіків	[31]
Проектне епідеміологічне дослідження в місті Рочестер	2000-2010	128,8 у жінок	
Японія	2007-2016	Збільшилася з 14,7 до 51,6 у людей віком 80 років або більше	[29]

шПКК – плоскоклітинна карцинома шкіри; ЛР – людино-років; Велика Британія – Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії; США – Сполучені Штати Америки.

Кілька досліджень показали гірші клінічні наслідки при шПКК у пацієнтів з імуносупресією у порівнянні з пацієнтами з нормальною імунною функцією [45,48-51]. У

пацієнтів з імуносупресією локорегіонарні рецидиви були більш частими [48], у той час як ризик метастатичної шПКК збільшився не менш ніж удвічі [26], і клінічні наслідки при захворюванні на пізніх стадіях були суттєво гіршими [52]. Повідомлялося про показник смертності 494 на 100 000 в популяції пацієнтів, у яких була виконана трансплантація, в США [53]; також повідомлялося про більш високий ризик рецидивів, метастазів у лімфатичні вузли і смерті при ХЛЛ [36,54,45], і виживаність після ураження лімфатичних вузлів у пацієнтів з імуносупресією є суттєво зниженою [52]. Крім того, у пацієнтів з бульозним епідермолізом відмічається високий ризик шПКК, що характеризуються раннім початком, агресивним перебігом і часто множинними пухлинами, що виникають у місцях хронічних пухирів і рубцевих змін шкіри. У дослідженні, що проводилося у Великій Британії з 1991 по 2019 рр., у 31 особи з важким рецесивним дистрофічним бульозним епідермолізом метастази виникли у 52% пацієнтів, і шПКК була провідною причиною смерті [56].

Існує кілька популяційних звітів про смертність при шПКК пізніх стадій [18,26,45,46]. Дослідження на основі даних Онкологічного реєстру Норвегії за період з 2000 по 2011 рр. визначило 5-річні відносні рівні виживаності як 88% у жінок і 82% у чоловіків при локалізованій шПКК та 64% у жінок і 51% у чоловіків при шПКК пізніх стадій [28]. Проспективне дослідження, в якому оцінювалися 2149 випадків шПКК (1434 пацієнти), повідомило про рівень специфічної для основного захворювання смертності у 2,8% після подальшого спостереження з медіаною тривалості 36,5 місяців [57]. Слід відмітити, що рівень специфічної для основного захворювання смертності є результатом не лише метастазів, але також і місцевих ускладнень та руйнування суміжних тканин при мпшПКК [57].

4. Етіологія та патогенез

Окрім дії ультрафіолетового випромінювання (УФВ) (сонячне опромінення та використання соляріїв [58]), що наразі є найважливішим причинним фактором виникнення шПКК, були встановлені також деякі інші фактори, що можуть сприяти розвитку цього захворювання, такі як імуносупресія [59], монотерапія інгібітором білку BRAF (BRAFi), інфікування певними підтипами вірусу папіломи людини бета (β-ВПЛ) [60,61] і куріння [62,63]. Головним канцерогеном для розвитку шПКК є дія УФВ. Хоча більшість шПКК виникнуть на тлі з АК та у пацієнтів з хронічним фотостарінням, швидкість трансформації клінічно явних АК до шПКК є дуже низькою, принаймні впродовж кількох перших років періоду спостереження (менш ніж 1/1000 на рік після 5-річного періоду подальшого спостереження) [64-66]. Монотерапія BRAFi (вемурафенібом, дабрафенібом або енкарафенібом) у пацієнтів з метастатичною меланомою супроводжується більш високим ризиком індукування шПКК у порівнянні із комбінованою терапією інгібіторами BRAF/MEK [67]. Запропонований механізм розвитку шПКК полягає в гіперпроліферації кератиноцитів внаслідок парадоксальної активації шляху, опосередкованого протеїнкіназами, що активуються мітогенами (MAPK), у клітинах з BRAF «дикого типу», особливо в присутності онкогенних мутацій RAS [68-70]. Також повідомлялося про розвиток шПКК під час лікування вісмодегібом (інгібітором шляху «hedgehog») у пацієнтів з місцевопоширеною або метастатичною БКК, але наразі точно невідомо, чи пов'язаний цей ефект з лікуванням [71,72]. Застосування антигіпертензивних лікарських засобів, що мають фотосенсибілізуючий ефект, було асоційоване з ризиком розвитку шПКК [73]. Що стосується тіазидних діуретиків (ТЗ), застосування гідрохлортіазиду (ГХТЗ) було асоційоване з дозозалежним ризиком розвитку шПКК [74-76]. У 2018 році Європейське агентство лікарських засобів (ЕМА) рекомендувало оновити інформацію щодо продукту з метою поінформувати пацієнтів щодо ризику розвитку карцином, що походять з кератиноцитів при застосуванні ГХТЗ і про те, що застосування ГХТЗ може бути необхідним переглянути у пацієнтів з наявністю кератиноцитарної карциноми в анамнезі [77]. З іншого боку, застосування бендрофлуметіазиду не асоціювалося з ризиком виникнення будь-якого типу раку шкіри, і цей лікарський засіб було запропоновано застосовувати як можливу безпечнішу альтернативу ТЗ для пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку раку шкіри [78].

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови лікарські засоби енкарафеніб, бендрофлуметіазид та вісмодегіб в Україні незареєстровані.

4.1. Молекулярний патогенез

шПКК є пухлинами складного генетичного походження з дуже високою частотою мутацій (медіана: 45,2 мутацій на мегабазу [Mb] геномної ДНК) [79-82]. Більшість шПКК мають обумовлену УФ-випромінюванням мутаційну сигнатуру з характерними динуклеотидними мутаціями C >T або CC >TT [83]. У здоровій шкірі, що зазнає впливу сонячного опромінення, і в ділянці актинічного кератозу спостерігається нижча частота мутацій, ніж в шПКК, але більшість з них мали драйверні мутації у генах NOTCH1 і TP53. Наразі точно невідомо, чи є вони дійсними попередниками шПКК і клонально спорідненими [84].

До змінених генів, що виявляються в УФ-індукованій шПКК, відносяться TP53, CDKN2A, що бере участь в контролі клітинного циклу, NOTCH1 і NOTCH2, епігенетичні регулятори KMT2C, KMT2D, TET2, складові шляху «Hippo» і комплексу ремоделювання хроматину SWI/ SNF і мутації рецепторів трансформуючого фактору росту бета (TGF-β), що призводять до їхньої інактивації [80,81,85]. Генетичні зміни, що можуть бути мішенями для дії засобів лікування, зустрічаються нечасто та стосуються PIK3CA, FGFR3, BRAF і рецептора епідермального фактору росту (EGFR) [86,87]. Генетичні сигнатури пов'язані з впливом азатиоприну при ПКК, що виникають у пацієнтів з імуносупресією [80], при шПКК у пацієнтів з рецесивним бульозним епідермолізом та, можливо, при інших шПКК, що виникають на місці рубцевих змін після опіків або у ділянках хронічних виразок [88]. Мутаційний профіль, що демонструє мутації, пов'язані з деаминазами, подібними до ферменту-каталітичного поліпептиду, що редагує мРНК аполіпопротеїну В (APOBEC), відмічався у 100% пухлин шПКК у пацієнтів з рецесивним дистрофічним бульозним епідермолізом [88].

Дослідження з повногеномним пошуком асоціацій звернули увагу на одонуклеотидний поліморфізм, асоційований з ризиком виникнення шПКК, з ураженням таких генів, як MC1R, ASIP, TYR, SLC45A2, OCA2, IRF4, BNC2, ген супресії метастазування CADM1, AHR (транскрипційний фактор, що регулює проліферацію клітин), SEC16A, що бере участь у секреції та проліферації клітин, а також, згідно з більш нещодавніми даними, інші ділянки, що обумовлюють різні пігментаційні фенотипи (TYRP1, TRSP1), при варіантах головного комплексу гістосумісності людини (HLA), які забезпечують пухлинну імуносупресію, BACH2, інвазію та метастази (SETDB1, ECM1 і CERS2) [89-93]. Здійснюється імунологічний нагляд за прогресуванням шПКК, який демонструє більш високі рівні Т-клітин CD8+ і CD4+ в первинних пухлинах при непрогресуючій ПКК у порівнянні з ПКК високого ризику [94]. Експресія PD-L1 була відмічена в приблизно 26% первинних пухлинах шПКК [95-97] і до 50% метастатичних вогнищ [96,97]. До спадкових синдромів, при яких збільшується ризик розвитку шПКК, відносяться пігментна ксеродерма, бульозний епідермоліз, вроджена веруциформна епідермоплазмія, окошкірний альбінізм, анемія Фанконі та синдром Лінча / синдром Муїра-Торре [8].

5. Підходи до діагностики первинної пухлини шПКК

5.1. Клінічна діагностика

шПКК може мати різні клінічні прояви в залежності від розміру пухлини, диференціації, пігментації, локалізації та типу шкіри. Найчастіше ця пухлина виникає у ділянках шкіри, що піддаються сонячному опроміненню (на голові, шиї, передпліччях, тильній поверхні кистей рук). Наявність множинних АК є встановленим предиктором виникнення шПКК у осіб, які не мали цієї пухлини в анамнезі [65,66].

У своїй ранній мінімально-інвазивній фазі шПКК зазвичай виглядає як маленька бляшка чи папула тілесного кольору, іноді з лусочками / гіперкератозом на своїй поверхні, яку складно відрізнити від гіперпластичного/гіперкератотичного АК або ПКК *in situ* (хвороба Боуена). З часом вона збільшується (що може відбуватися з різною швидкістю), часто супроводжуючись звиразкуванням і утворенням кірочок. Зазвичай при пальпації можна виявити деяку індурацію.

шПКК може бути пігментованою – від світло-коричневого до темно-коричневого кольору, особливо в популяціях небілошкірих людей. Високодиференційовані шПКК, як правило, маніфестують як гіперкератотична та верукозна (бородавчаста) пухлина, іноді блюдцеподібного вигляду. Низькодиференційовані шПКК можуть виглядати як червона некератотична пухлина, часто зі звиразкуванням або кровотечею, і може бути складно відрізнити їх від інших непігментованих пухлин, таких як амеланотична меланома, карцинома з клітин Меркеля, атипова фіброксанта та інші менш часті новоутворення. шПКК може бути болісною при пальпації або спонтанно болісною, і це може бути ознакою периневрального поширення.

Кератоакантома є підтипом високодиференційованої шПКК (кератоакантомоподібна ПКК) з характерним клінічним перебігом. Кератоакантома у типових випадках не виникає на тлі актинічного кератозу, росте швидко (у межах кількох тижнів), іноді спонтанно регресує та класифікується за чіткими гістологічними критеріями [98,99]. Клінічно кератоакантома проявляється як одиничний симетричний куполоподібний вузлик, покритий кератином, особливо в центрі, що зазвичай виникає на ділянках шкіри, які зазнають сонячного опромінення [99].

МпшПКК може розвинутиись або з пухлин з особливо агресивним біологічним потенціалом, або на тлі множинних рецидивів після неадекватного початкового лікування первинної шПКК, або з пухлинних вогнищ, які не лікувалися. Це призводить до утворення великих пухлин з індураціями, що інфільтрують суміжну шкіру і можуть інвазивно проростати в регіонарні анатомічні ділянки, такі як орбіти очей або синуси, зумовлюючи біль та асоційовані симптоми. Дійсне поширення пухлини, інфільтрацію та глибину інвазії складно спрогнозувати на основі звичайного клінічного обстеження. При мпшПКК пухлина може мати транзитні метастази, метастази в лімфатичних вузлах або віддалені метастази. Додатково до заходів клінічної діагностики слід розглянути виконання клінічного обстеження басейнів дренажу первинної пухлини та застосування візуалізуючих діагностичних методів з метою стадіювання при шПКК високого ризику, коли необхідно виключити наявність метастазів.

На ранніх стадіях цих пухлин клінічна диференційна діагностика проводиться із запаленим себорейним кератозом, АК високого ступеня або кератотичною базальноклітинною карциномою. Менш диференційовані випадки можливо сплутати з амеланотичною меланомою або з більш рідкісними новоутвореннями, такими як атипова фіброксанта, карцинома з клітин Меркеля чи пухлини додатків шкіри тощо.

Перш ніж виконувати біопсію та хірургічне втручання, необхідно провести належне документування пухлини шкіри в медичній картці пацієнта з вимірюванням максимального клінічного діаметру. До виконання біопсії рекомендується записати симптоми та зробити фотодокументування пухлини (клінічне і, якщо можливо, дерматоскопічне). Документування клінічного діаметру є важливим, оскільки це є критично важливим параметром для класифікації ризику та стадіювання шПКК, на відміну від розміру, задокументованого в гістологічному висновку, який зазвичай є меншим за реальний розмір пухлини через зморщування тканини внаслідок особливостей методології обробки зразка.

5.2. Дерматоскопія та інші неінвазивні методи діагностики

Дерматоскопія є інтегральною частиною клінічного обстеження для оцінки пухлин шкіри. Дерматоскопічні характеристики шПКК були широко вивчені, і було показано, що вони залежать від ступеня патогістологічної диференціації. Високодиференційована шПКК за даними дерматоскопії характеризується домінантним білим забарвленням, що може бути представлене у вигляді кератинових мас, білих безструктурних ділянок, білих перифолікулярних кіл або білих периваскулярних гало – останні навколо шпилькоподібних або штопороподібних судин. Кожна з цих характеристик має певну діагностичну значущість, відповідно до клінічного диференційного діагнозу. Кератинові маси, хоча часто зустрічаються при шПКК, не є специфічними для цієї пухлини, оскільки кілька інших пухлин, як доброякісних, так і злоякісних, можуть мати ознаки кератинізації. Було показано, що білі безструктурні ділянки, що можуть відповідати поширеному акантозу, скоріше є предикторами

шПКК, а не АК. Білі кола, що оточують фолікули, які часто є розширеними та заповненими кератиновими пробками, розцінюються як специфічна ознака шПКК не на користь кількох інших вузлових пухлин, в тому числі БКК, себорейного кератозу, невусів, бородавок та інших утворень. Білі периваскулярні гало спостерігаються при шПКК, а також при інших кератинізуючих пухлинах, таких як себорейний кератоз (переважно підтип з подразненням) або звичайні бородавки. Проте розподіл судин (і гало навколо них) при цьому відрізняється: при шПКК вони є нерівномірними у порівнянні з однорідним розміщенням при доброякісних пухлинах.

Кератоакантома класифікується за характерною дерматоскопічною картиною, що складається з центральної маси кератину, оточеної радіально розміщеними шпилькоподібними або штопороподібними судинами, що, як правило, оточені білим гало.

Низькодиференційована шПКК суттєво відрізняється за своїми дерматоскопічними характеристиками. В ній домінує червоне забарвлення, обумовлене вираженим судинним компонентом, що складається з точкоподібних, штопороподібних, шпилькоподібних, коротких лінійних і лінійних нерегулярних судин (поліморфний судинний рисунок). Також часто відмічаються крововиливи та відсутні ознаки кератинізації.

Помірнодиференційована шПКК демонструє змішані дерматоскопічні характеристики, що включає структури білого кольору та судинні структури [100-102].

В обмежених дослідженнях серії випадків використовувались інші неінвазивні методи, такі як відбивна конфокальна мікроскопія (ВКМ) *in vivo*, конфокальна оптична когерентна томографія з лінійним полем освітлення (ЛК-ОКТ) та оптична когерентна томографія (ОКТ), але на сьогоднішній день недостатньо доказових даних для того, щоб рекомендувати їх для використання в рутинній діагностиці. Хоча ВКМ дозволяє ідентифікувати характеристики, що мають переконливі кореляції з патогістологічними даними (такими як паракератоз, атипові кератиноцити та зміни судин), обмежене проникнення лазерного випромінювання часто не дає можливості виконати оцінку пухлини на її повну товщину. З огляду на це наразі недостатньо доказових даних для рутинного використання цього методу в діагностиці. Можливо, що ВКМ в клінічній практиці буде відігравати певну роль для диференціювання шПКК від БКК [103-105]. ЛК-ОКТ і ОКТ у різних режимах дають можливість виконувати більш глибокі вертикальні зрізи тканини та завдяки цьому можуть допомогти відрізнити шПКК *in situ* від ранніх інвазивних стадій шПКК [106-108].

Коментар робочої групи: На момент розробки даної клінічної настанови відбивна конфокальна мікроскопія та оптична когерентна томографія для діагностики плоскоклітинної карциноми в Україні не проводиться у зв'язку з відсутністю необхідного обладнання.

Таблиця 3

Класифікація пухлин шкіри ВООЗ: ПКК [98].

	Код ICD-O
Плоскоклітинна карцинома, без додаткових уточнень	8070/3
Кератоакантома (синонім: високодиференційована ПКК)	8071/3
Акантолітична ПКК	8075/3
Веретенноклітинна ПКК	8074/3
Верукозна ПКК	8051/3
Світлоклітинна ПКК	8084/3
Інші (нечасті) варіанти	
ПКК із саркоматоїдною диференціацією	8074/3
Лімфоепітеліомоподібна карцинома	8082/3
Псевдоваскулярна ПКК	8074/3
ПКК з остеокластоподібними гігантськими клітинами	8035/3
ПКК <i>in situ</i> (хвороба Боуена)	8070/2

Бокс 2 Клінічна та неінвазивна діагностика первинної пухлини шПКК.

Клінічна та неінвазивна діагностика первинної пухлини шПКК	Твердження, сформульоване на основі консенсусу
GPP	Клінічна діагностика первинної пухлини шПКК включає опис пухлинного вогнища, документування симптомів, локалізації та вимірювання діаметру пухлини. Наполегливо рекомендується виконати фотодокументування пухлини. Дерматоскопія може допомогти в диференційній діагностиці шПКК перед виконанням хірургічного втручання. Конфокальна мікроскопія або ОКТ у разі доступності можуть допомогти у диференційній діагностиці шПКК перед виконанням хірургічного втручання. Сила консенсусу: 100%

5.3. Патогістологічна діагностика

Золотим стандартом для діагностики шПКК є гістологічне дослідження. В усіх випадках підозри на шПКК за клінічними даними необхідно виконувати біопсію або резекцію пухлини та гістологічне підтвердження діагнозу. Для реципієнтів трансплантатів внутрішніх органів було запропоновано використовувати нижчий поріг критеріїв для визначення необхідності виконання біопсії підозрілих вогнищ [109]. В залежності від розміру пухлини та застосовуваного підходу до лікування, початково може бути виконана інцизійна біопсія, тобто інцизія (взяття частини пухлини) чи панч біопсія, або ексцизійна біопсія (взяття всієї пухлини). Перед виконанням операції необхідно виміряти найбільший клінічний діаметр вогнища (включно з периферичним еритематозним обідком) і задокументувати його в протоколі операції, оскільки ці дані будуть використовуватися для подальшого прогностичного стадіювання [110].

шПКК складається з утворень атипових епітеліальних пухлинних клітин, які поширюються за межі епідермісу в суміжну дерму. Подібно до клітин остистого шару епідермісу, ці клітини мають схильність до ороговіння з утворенням «рогових перлин» [17,111]. шПКК можна класифікувати відповідно до класифікації пухлин шкіри ВООЗ (4-те видання, 2018 р.) [98], як показано в Таблиці 3. У класифікацію ВООЗ поки що не включена десмопластична шПКК, що має високу частку строми та вузькі клітинні смужки і характеризується вираженим інфільтративним, периневральним і периваскулярним ростом [112]. Цей тип може бути відокремлений від групи звичайних первинних пухлин шПКК і розглядається в настанові NCCN як гістологічний підтип високого ризику [3].

У направленні на гістологічне дослідження як при виконанні біопсії, так і при ексцизії необхідно зазначити таку клінічну інформацію, як демографічні дані пацієнта, локалізацію та клінічний діаметр вогнища, оскільки останній параметр є необхідним для стадіювання. Остаточний патогістологічний висновок (після ексцизії) має включати інформацію щодо гістологічних факторів ризику, значущих для стадіювання та прогнозу шПКК, такі як товщина пухлини, глибина інвазії, наявності або відсутності периневральної інвазії (ПНІ), ступеню диференціації, десмопластичного типу пухлини та статусу країв [3]. Можуть бути задокументовані додаткові корисні гістологічні характеристики, такі як гістологічний підтип, наявність лімфоваскулярної інвазії та калібр уражених нервів при ПНІ, якщо вони $\geq 0,1$ мм (Таблиця 4). Згідно з 8-м виданням настанови AJCC зі стадіювання онкологічних захворювань для шПКК максимальна вертикальна товщина пухлини вимірюється в мм від зернистого шару прилеглого нормального епідермісу, або «плеча» пухлини, до найглибшого пухлинного комплексу (ложа) пухлини [113]. При визначенні глибини інвазії необхідно зазначити, чи є або відсутня інвазія в підшкірну жирову клітковину (рівень V за Кларком) або навіть у нижчі шари тканин при більш агресивних пухлинах. При ПНІ немає необхідності стандартизації даних, що

документуються [114]. Патогістологічні підтипи, що асоціюються з більш високим ризиком місцевих рецидивів або метастазів, включають десмопластичний, метапластичний (веретенноклітинний), акантолітичний (аденоїдний) або залозисто-плоскоклітинний (що характеризується виробленням муцину) підтипи [3], та їхня наявність є одним з критеріїв високого ризику згідно з настановою NCCN. Група авторів настанови пропонує використання стандартизованого визначення десмоплазії на основі критеріїв Брюнінгера і співавт. [Breuninger et al.] [112], що також використовувалися і в пізніше проведених дослідженнях [57,115,116]. Діагноз десмопластична шПКК встановлюється, коли щонайменше третина зразка пухлини представлена інфільтруючими «гніздами» атипичних клітин плоского епітелію, часто у вигляді одноклітинних ланцюжків, оточених вираженою склеротичною стромою. Ступінь диференціації може класифікувати шПКК на високодиференційовані підтипи з низьким потенціалом метастазування та низькодиференційовані більш агресивні підтипи [17].

Цитологічна діагностика

Коментар робочої групи: Цитологічна діагностика має лімітовану роль в діагностиці первинних ПКК шкіри, оскільки цей метод не надає необхідних гістологічних характеристик, що може вплинути на вибір тактики ведення пацієнта.

Джерело: Ferrante di Ruffano, L., Dinnes, J., Chuchu, N., Bayliss, S. E., Takwoingi, Y.,

D

a

v

Таблиця 4

Основні характеристики, які необхідно включати у патогістологічний висновок при діагностиці ПКК (модифіковано за матеріалами публікацій [1,266]).

Патогістологічний висновок

при шПКК

Тип зразка	☐ панч біопсія ☐ шейв-біопсія	☐ ексцизійна біопсія
Гістологічний підтип:	☐ Звичайний ☐ Кератоакантома ☐ Акантолітична ☐ Веретенноклітинна ПКК ☐ Верукозна	☐ Залозисто-плоскоклітинна ☐ Світлоклітинна ПКК ☐ Десмопластична ☐ Інше:
Ступінь диференціації:	☐ Високодиференційована ☐ Помірnodиференційована ☐ Низькодиференційована	
Гістологічна товщина пухлини*	 мм	
Інвазія за межами підшкірної жирової клітковини	☐ Є ☐ Немає	
Периневральна інвазія	☐ Є ☐ Немає	
Інвазія в лімфатичні / кровоносні судини	☐ Є ☐ Немає	
Повна ексцизія:	☐ Ні ☐ Так	
Мінімальний латеральний край:	 мм	
Мінімальний глибокий край:	 мм	

* Товщина пухлини вимірюється від зернистого шару прилеглого нормального епідермісу до вайглибішого пухлинного комплексу (згідно з 8-ю класифікацією TNM для карцином шкіри).

Бокс 3 Патологічний висновок.

Патологічний висновок	Твердження, сформульоване на основі консенсусу
GPP	Якщо підозрюється інвазивна ПКК, необхідно виконати патогістологічну діагностику.

G

r

o

u

n

У патогістологічному висновку необхідно зазначити наступні гістологічні характеристики: тип зразка (наприклад, шейв-біопсія, панч біопсія, ексцизійна біопсія), гістологічну товщину або глибину інвазії, ступінь диференціації, наявність периневральної інвазії, десмопластичний тип і статус країв. Він також може включати інформацію про гістологічний підтип, наявність лімфоваскулярної інвазії та калібр уражених нервів при ПНІ, якщо вони $\geq 0,1$ мм. Сила консенсусу: 100%.

6. Прогностичні фактори для шПКК високого ризику

шПКК високого ризику визначається як інвазивна шПКК без локорегіонарних метастазів (транзитних метастазів або метастазів у лімфовузлі) або віддалених метастазів (з визначеною стадією N0 і M0), яка має характеристики, що асоціюються з підвищеним ризиком місцевого рецидиву та метастазування (Бокс 4) [117]. Оцінка ризику є особливо значущою для звичайних шПКК з метою ідентифікації тих небагатьох пухлин, що характеризуються високим ризиком місцевих рецидивів, метастазів або смерті, серед усіх інших пухлин низького ризику. Виявлення прогностичних факторів високого ризику, що визначають шПКК високого ризику, впливає на подальше ведення пацієнта, з рекомендаціями щодо застосування більш агресивного хірургічного лікування та більш частих обстежень у рамках подальшого спостереження.

За результатами досліджень повідомлялося про різні прогностичні фактори високого ризику, такі як максимальний клінічний діаметр (мм) пухлини [42,43,118-120], гістологічна товщина [43,57,119,120], рівень пухлинної інвазії [42,118-120], наявність десмоплазії [43,57,115,118,121,122], низька диференціація [120,123], ПНІ [120], локалізація [42,43,120] чи імуносупресія [43,57,122]. Варіабельність факторів високого ризику, запропонованих у цій настанові, обумовлена варіабельністю існуючих доказових даних [1,3,4,124]. Тим не менш, подібні фактори ризику пропонуються настановою Британської асоціації дерматологів (BAD), настановою NCCN і європейською настановою для визначення підвищеного ризику, асоційованого з місцевими рецидивами та метастазами в лімфовузлі (Таблиця 5). Ретроспективні дослідження, як правило, включають невелике число та/або гетерогенні групи пацієнтів і оцінюють різні прогностичні клінічні наслідки.

Перелік факторів високого ризику з доказовими даними, що вказують на підвищений ризик місцевих рецидивів або метастазів у лімфовузлі, був запропонований в попередній європейській настанові від 2020 р. і наведений у Боксі 4. Фактори ризику можуть бути класифіковані на внутрішні (пов'язані з пухлиною) та сторонні (пов'язані з пацієнтом та пов'язані з лікуванням). Ці запропоновані фактори високого ризику включають клінічні характеристики (діаметр пухлини, локалізацію, симптомну ПНІ), гістологічні характеристики (товщину або глибину інвазію, низьку диференціацію, десмоплазію, ПНІ), радіологічні характеристики (радіологічні ознаки ПНІ, ерозію кісток) та імуносупресію. У своєму нещодавно проведеному проспективному дослідженні Хауг і співавт. [Haug et al.] виявили, що ПНІ виникає винятково при десмопластичних шПКК. Товщина пухлини ≥ 6 мм, розмір ≥ 20 мм, наявність імуносупресії, ПНІ і десмоплазії незалежно асоціювалися з прогнозом шПКК (з виникненням місцевих рецидивів або метастазів у лімфовузлі) [115]. Що стосується факторів ризику для специфічної для основного захворювання смерті, наявність імуносупресії незалежно асоціювалася з підвищеним ризиком специфічної для основного захворювання смерті за даними мета-аналізів [7,50]. Проспективне дослідження, в якому взяли участь 1400 пацієнтів з локалізованою шПКК на момент діагностування захворювання, також виявило незалежний зв'язок між наявністю імуносупресії та ризиком специфічної для основного захворювання смерті [122]. З іншого боку, ретроспективне дослідження виявило, що наявність імуносупресії не асоціювалася з ризиком специфічної для основного захворювання смерті, хоча в групах пацієнтів з імуносупресією було зареєстровано лише 25 випадків смерті [125]. Додаткові фактори ризику, визначені для специфічної для основного захворювання смерті, показані в Додатковій таблиці 3.

Таблиця 5

Подібність факторів найвищого ризику в чинних настановах.

Чинна європейська настанова 2023 р. – Високий ризик місцевого рецидиву або метастазів	Настанова NCCN 2023 р. [3] – Дуже високий ризик місцевого рецидиву, метастазів або специфічної для основного захворювання смерті	Настанова BAD 2020 р. [4] – Дуже високий ризик місцевого рецидиву, метастазів у лімфовузлах або специфічної для основного захворювання смерті
Діаметр >20 мм Локалізація на губі / вусі / скроні Товщина >6 мм Інвазія за межами підшкірної жирової клітковини Ерозія кісткової тканини Гістологічний тип: десмопластичний	Діаметр >40 мм - Товщина >6 мм Інвазія за межами підшкірної жирової клітковини - Десмопластичний Ураження лімфатичних або кровоносних судин	Діаметр >40 мм - Товщина >6 мм Інвазія за межами підшкірної жирової клітковини Інвазія в кістку Гістологічний підтип: десмопластичний, залозисто-плоскоклітинний, веретенноклітинний / саркоматоїдний / метапластичний Транзитні метастази
Низька диференціація Імуносупресія ПНІ (за даними мікроскопічного дослідження, симптомна або за даними радіологічного обстеження) Позитивні результати гістологічного дослідження країв	Низька диференціація - ПНІ за даними гістологічного дослідження з ураженням нерва глибше дерми або діаметром $\geq 0,1$ мм -	Імуносупресія ПНІ за даними гістологічного дослідження з ураженням нерва власною назвою, нерва діаметром $\geq 0,1$ мм або за межами дерми Ураження одного або кількох країв резекції за даними гістологічного дослідження або вузький край резекції (<1 мм) при пухлині високого ризику

BAD – Британська асоціація дерматологів; NCCN – Національна загальна мережа онкологічних закладів США; ПНІ – периневральна інвазія.

Роль сторонніх факторів ризику вивчати складніше, але в клінічній практиці очевидно, що багато компромісних рішень, які приймаються на ранніх стадіях ПКК, – як ті, що пов'язані з вимогами пацієнта щодо обмеження ступеня хірургічного втручання, так і ті, що пов'язані з бажанням лікаря спростити лікування, – є відповідальними за ряд ускладнень. Позитивні краї резекції є ознакою залишкової пухлини, що за замовчуванням має потенціал рецидиву. Якщо видалення початкової пухлини є неповним, існує більша ймовірність рецидиву шПКК, переважно місцево, рідше – в регіонарних лімфатичних вузлах [43,44]. Ретроспективне дослідження, в якому взяли участь пацієнти з шПКК високого ризику, визначило, що точність використання факторів ризику для систем стадіювання може зменшуватися внаслідок неналежної резекції, а не внаслідок наявності внутрішніх факторів високого ризику. У пацієнтів, у яких виконувалася операція за Mohs, лише низька диференціація та інвазія за межами підшкірної жирової клітковини асоціювалися з гіршими прогностичними клінічними наслідками [126]. Рецидив не включений як фактор високого ризику для наступного рецидиву, оскільки рецидив первинної пухлини був результатом іншого вихідного фактору високого ризику.

У цьому оновленні настанови було додано категоризацію цих факторів ризику, асоційованих з різними прогностичними клінічними наслідками, з врахуванням доступних доказових даних з проспективних досліджень і оновлених даних мета-аналізів (Додаткова таблиця 1). Мета-аналізи актуальних на сьогоднішній день даних показали, що кожен фактор

ризик для первинної шПКК диференційно впливає на ризик виникнення у подальшому місцевого рецидиву, або метастазів у лімфовузли, або специфічної для основного захворювання смерті (Додаткові таблиці 2 і 3) [7]. Це має особливе значення для вибору методу лікування, оскільки місцевий рецидив часто може бути видалений за допомогою хірургічної ексцизії, у той час як метастази у лімфовузли можуть потребувати обширного хірургічного втручання та/або системного лікування, і специфічна для основного захворювання смерть є рідкісним, але фатальним клінічним наслідком (Бокс 4). Проведені у майбутньому дослідження, що будуть оцінювати індивідуальні прогностичні клінічні наслідки, можуть додати нові доказові дані, на основі яких цей перелік може бути модифікований. Крім того, як показано в системі стадіювання Лікарні Брігем з жіночою клінікою (BWH), поєднання двох або більше факторів високого ризику (таких як низька диференціація, ПНІ, клінічний діаметр та інвазія за межами підшкірної жирової клітковини) значущо підвищує ризик несприятливих клінічних наслідків. З огляду на існуючі на даний час прогалини у знаннях щодо точного ризику, який може обумовлювати кожен фактор окремо, а також щодо додаткових факторів, що можуть впливати на цей ризик, рекомендується визначати різні характеристики, пов'язані з пацієнтом та пов'язані з пухлиною, при оцінці рівня загального прогностичного ризику.

З метою прогнозування ризику метастазів при локалізованій шПКК високого ризику було розроблено та валідовано тест з визначення профілю генної експресії (GER) для 40 генів [127]. Поєднання результатів 40-GER з клініко-патологічними факторами ризику вдосконалило класифікацію ризику метастазів при шПКК [128].

Бокс 4 Запропонований перелік індикаторних прогностичних факторів високого ризику для виникнення місцевих рецидивів або метастазів у лімфовузли при шПКК.

	Перелік внутрішніх (пов'язаних з пухлиною) і сторонніх (пов'язаних з пацієнтом та пов'язаних з лікуванням) факторів високого ризику для виникнення місцевих рецидивів або метастазів у лімфовузли
Клас рекомендації: B	1. діаметр пухлини (>20 мм) 2. локалізація на губі / вусі / скроні 3. товщина >6 мм або інвазія за межами підшкірної жирової клітковини 4. низький ступінь диференціації 5. десмоплазія^a 6. ПНІ за даними мікроскопічного дослідження, симптомна ПНІ або ПНІ за даними радіологічного обстеження 7. ерозія кісткової тканини 8. імуносупресія^b 9. позитивні краї хірургічної резекції
Рівень доказовості: 2	Систематичний огляд і мета-аналіз 36 досліджень (з яких лише 5 були проспективними). Якість доказових даних низька або середня [16]. Мета-аналіз [7]. Ретроспективне дослідження у пацієнтів, яких лікували за допомогою хірургічного втручання з мікроскопічним контролем [116,126]. Ретроспективні дослідження [48,112,116,119,120,123,125,129-131]. Проспективні дослідження [43,115]. Систематичний огляд, що продемонстрував гірший прогноз при ПНІ за клінічними ознаками у порівнянні з ПНІ за даними гістологічного дослідження [132]. Систематичний огляд щодо шПКК з інвазією в кісткову тканину [133]. Сила консенсусу: 100%.
шПКК – плоскоклітинна карцинома шкіри; ПНІ – периневральна інвазія. ^a Повідомлялося про інші гістологічні типи, що обумовлювали вищий ризик рецидиву, такі як акантолітичний або залозисто-плоскоклітинний типи, але з менш переконливими доказовими даними на підтримку цього. ^b Імуносупресія згідно з визначенням у дослідженні Ейгентлера і співавт. [Eigentler et al.]: трансплантація органів, ВІЛ-інфекція, хронічний лімфоцитарний лейкоз або інше злоякісне	

захворювання крові [57]; Імуносупресія не визначалася окремо у мета-аналізах [7,16]. Закхем і співавт. [Zakheim et al.] повідомили про підвищений ризик місцевого рецидиву при трансплантації органів та ВІЛ-інфекції та підвищений ризик метастазів у лімфовузлі при трансплантації органів (Додаткова таблиця 2).

7. Системи стадіювання шПКК

Наразі у світі використовуються чотири системи стадіювання: система стадіювання UICC (Союзу міжнародного контролю онкологічних захворювань), 8-ме видання [14], система стадіювання AJCC (Американського об'єднаного комітету з онкологічних захворювань), 8-ме видання [15], система стадіювання Лікарні Брігем з жіночою клінікою (BWH) [134] і система стадіювання Брюнінгера/Тюбінгена [135]. Крім того, існують дві додаткові системи стадіювання, що враховують метастази в лімфовузлі голови та шиї (N1S3) [136] і наявність імуносупресії, лікування, поширення за межі лімфовузлів і статус країв резекції (ITEM) [137]) (Таблиці 6-8).

Стадія «Т» згідно з системами стадіювання UICC і AJCC традиційно визначається на основі розміру пухлини та включає лише глибину пухлини та наявність периневральної інвазії як додаткові фактори ризику. Ці дві системи відрізняються за двома пунктами для стадії «Т»: Пухлини розміром 2 см визначаються як «Т2» в системі стадіювання UICC, але як «Т1» в системі стадіювання AJCC. По-друге, UICC визначає ПНІ як клінічно або радіографічно визначене поширення пухлини на нерви з власною назвою без інвазії в ділянки отворів черепа або в кістки основи черепа, у той час як AJCC включає нерви з ПНІ, коли нерв проходить глибше дерми або $\epsilon \geq 0,1$ мм за своїм калібром. Система стадіювання BWH ґрунтується на врахуванні наступних факторів ризику: діаметр пухлини ≥ 2 см, низькодиференційована гістологія, периневральна інвазія в нерв(-и) калібром $\geq 0,1$ мм за калібром або інвазія пухлини за межами підшкірної жирової клітковини (Таблиця 6). Стадія «Т» збільшується зі збільшенням кількості наявних факторів ризику. Як система стадіювання BWH, так і система стадіювання Брюнінгера не включають системи класифікації «N» або «M» (Таблиця 6).

В останні кілька років багато груп дослідників вивчали придатність різних систем для прогнозування ризику рецидиву або метастазування. Руїз і співавт. [Ruiz et al.] порівнювали системи AJCC і BWH в популяції з 680 випадками шПКК голови та шиї [138]. шПКК високого ризику (AJCC8 [T3/T4] і BWH [T2b/T3]) становили 121 (18%) у порівнянні з 63 (9%) від загального числа випадків цієї пухлини, з 17 (71%) у порівнянні з 16 (70%) випадками метастазів і 11 (85%) у порівнянні з 12 (92%) випадками смерті. Стадії T2 і T3 згідно з класифікацією AJCC8 становили 23% випадків і мали клінічні наслідки без статистичних відмінностей між ними. Автори повідомили про більш високу специфічність (93%) і позитивну прогностичну цінність (30%) для ідентифікації випадків з ризиком метастазування або смерті для системи BWH. Не було відмічено ніяких відмінностей за ризиком місцевого рецидиву (MP) і за загальною виживаністю (ЗВ) [138]. Конде-Феррейрос і співавт. [Conde-Ferreiros et al.] запропонували прогностичну підкласифікацію для стадії T3 за системою стадіювання AJCC8 (уточнення Саламанки) [139]. Проте Венаблес і співавт. [Venables et al.] не підтвердили якого-небудь покращення стадіювання для T3 за системою AJCC8 при застосуванні цієї підкласифікації у їх валідаційному дослідженні на 1774 випадках шПКК [140]. Валідаційне дослідження Венаблес і співавт. [Venables et al.] оцінювало ефективність використання систем стадіювання AJCC8, BWH, Тюбінгена і уточнення Саламанки для T3 для прогнозування виникнення метастазів на 887 випадках метастатичної шПКК і 887 випадках неметастатичної шПКК. Система BWH продемонструвала найвищу специфічність (92,8%, 95% ДІ 90,8-94,3%) і с-індекс (0,84, 95% ДІ 0,82-0,86) [140]. Автори зробили висновок, що хоча BWH показана найвищу загальну дискримінаційну здатність, позитивна прогностична цінність була низькою для усіх оцінюваних систем стадіювання. Проте це дослідження мало деякі обмеження – наприклад, той факт, що автори припускали, що критерій калібру $\geq 0,1$ мм повинен був бути виконаний, якщо повідомлялося про ПНІ, тому включена згідно з цим підходом пухлина стадії T3 може бути пухлиною стадії T1, якщо ПНІ стосується нерва діаметром $< 0,1$ мм. В іншому дослідженні Рошер і співавт. [Roscher et al.] порівнювали

системи стадіювання AJCC 7, AJCC 8, BWH і Брюнінгера [141]. Вони виявили, що системи, які використовувалися Брюнінгером і співавт. [Breuninger et al.], і система BWH забезпечували найкращий результат в прогнозуванні ризику метастазів. При використанні системи Брюнінгера і співавт. [Breuninger et al.] ризик метастазування був у 3 рази вищий за наявності супутніх факторів високого ризику (відношення шансів (ВШ): 3,27; 95% ДІ: 1,54-6,96). Система стадіювання BWH показала ВШ для виникнення метастазів на рівні 6,58 (95% ДІ: 2,90-14,90) для категорії T2a і 35,34 (95% ДІ: 9,76-128,06) для категорії T2b. Вони також зазначають, що поточні системи стадіювання для шПКК є незадовільними для ідентифікації з неселективної вибірки пацієнтів з шПКК з високим ризиком виникнення метастазів [141].

Таблиця 6

Системи класифікації «Т» (Т для первинної пухлини).

UICC	AJCC	BWH ^a	Брюнінгера
сТ Первинна пухлина	сТ Первинна пухлина	T1 0 факторів	сТ: Розмір пухлини (за клінічними даними; два класи)
TX Первинна пухлина не може бути оцінена	T1 ≤ 2 см за своїм найбільшим розміром	T2a 1 фактор	Низький ризик ≤ 2 см
T0 Відсутні ознаки первинної пухлини	T2 > 2 см і ≤ 4 см за своїм найбільшим розміром	T2b 2-3 фактори	Високий ризик > 2 см
Tis Карцинома <i>in situ</i>	T3 Пухлина ≥ 4 см за своїм найбільшим розміром або наявність невеликої інвазії в кісткову тканину, або периневральної інвазії, або глибокої інвазії ^c	T3 4 фактори	pT: Товщина пухлини (за даними гістологічного дослідження) (три класи)
T1 Пухлина ≤ 2 см за своїм найбільшим розміром	T4a Пухлина з вираженою інвазією в кортикальну та/або губчасту кісткову тканину	або інвазія в кісткову тканину	Частота виникнення метастазів
T2 Пухлина > 2 см і ≤ 4 см за своїм найбільшим розміром	T4b Пухлина з інвазією в кістки черепа та/або з ураженням ділянок отворів основи черепа		Відсутній ризик ≤ 2 мм
T3 Пухлина > 4 см за своїм найбільшим розміром або наявність невеликої ерозії кісткової тканини, або ПНІ, або глибокої інвазії ^b			Низький ризик $> 2-6$ мм
T4a Пухлина з вираженою інвазією в кортикальну / губчасту кісткову тканину			Високий ризик > 6 мм
T4b Пухлина з ураженням кісток осьового скелета / основи черепа / отворів черепа			Підвищений ризик метастазування:
			1. Імуносупресія
			2. Десмопластичний тип або
			низькодиференційована гістологія
			3. Локалізація на вусі

Клінічна класифікація «Т» для інвазивної шПКК, що використовується Союзом міжнародного контролю онкологічних захворювань (UICC), 8-ме видання (для шкіри, окрім повік, періанальної ділянки, вульви та статевого члена) [UICC], AJCC, 8-ме видання [15], BWH [134] і системою Брюнінгера/Тюбінгена [135]. У випадку множинних одночасних пухлин шПКК класифікується пухлина, яка має найбільшу категорію «Т», і в дужках вказується кількість окремих пухлин – наприклад, T2(5).

AJCC – Американський об'єднаний комітет з онкологічних захворювань; BWH – Лікарня Брігем з жіночою клінікою; ПНІ – периневральна інвазія.

^a Фактори високого ризику за системою BWH включають діаметр пухлини ≥ 2 см, низькодиференційована гістологія, периневральна інвазія в нерв(-и) $\geq 0,1$ мм за калібром або інвазія пухлини за межами підшкірної жирової клітковини (за винятком інвазії в кісткову тканину, що збільшує категорію пухлини до стадії T3 за системою BWH).

^b Глибока інвазія визначається як інвазія за межами підшкірної жирової клітковини та/або глибина / товщина пухлини > 6 мм (за результатами вимірювання від зернистого шару прилеглого нормального

епідермісу до найглибшого пухлинного комплексу); ПНІ для класифікації Т3 визначається як наявність клінічно або радіографічно визначеного поширення пухлини на нерви з власною назвою без інвазії або трансгресії на ділянки отворів черепа або в кістки основи черепа.

^c Глибока інвазія визначається як інвазія за межами підшкірної жирової клітковини або >6 мм (за результатами вимірювання від зернистого шару прилеглого нормального епідермісу до ложа пухлини); периневральна інвазія визначається як наявність пухлинних клітин в оболонці нерва, що проходить глибше дерми, або розміром 0,1 мм чи більше за своїм калібром, або з клінічно або радіографічно визначеним поширенням пухлини на нерви з власною назвою без інвазії або трансгресії на кістки основи черепа.

Для ракових пухлин слизових оболонок голови та ший також використовується патологічна класифікація ураження лімфовузлів (pN) згідно з AJCC8. Поширення за межі лімфовузлів (ПЗЛ) є добре відомим фактором ризику при ракових пухлинах слизових оболонок голови та ший. Для шПКК голови та ший Ебрахімі і співавт. [Ebrahimi et al.] показали, що ПЗЛ має незадовільну прогностичну ефективність і забезпечує поганий розподіл пацієнтів за категоріями у цій популяції внаслідок великої кількості випадків ПЗЛ [142]. Автори порівнювали систему стадіювання AJCC для захворювань з ураженням лімфовузлів з двома альтернативними системами стадіювання. Система N1S3 стратифікує пацієнтів лише на 3 стадії (I-III) в залежності від розміру (≤ 3 у порівнянні з >3 см) і кількості (одиночні у порівнянні з множинними) метастазів у лімфовузлах (Таблиця 7). Прогностична шкала ІТЕМ класифікує пацієнтів з метастазами у лімфовузлах голови та ший на групи низького, помірного і високого ризику на основі результатів оцінки за шкалою оцінки ризику, що виконується з врахуванням наявності імуносупресії, методу лікування (лише хірургічне втручання у порівнянні з хірургічним втручанням разом з ад'ювантною променевою терапією), ПЗЛ і статусу країв хірургічної резекції. За результатами порівняння системи N1S3 і шкали ІТЕМ система N1S3 була найбільш ефективною (специфічна для основного захворювання виживаність: С-індекс 0,62, частка пояснюваного відхилення 10,9%; ЗВ: С-індекс 0,59, частка пояснюваного відхилення 4,5%), хоча все ще з відносно незадовільною прогностичною цінністю [142]. В іншому дослідженні Ебрахімі і співавт. [Ebrahimi et al.] оцінювали вплив кількості уражених лімфовузлів на специфічну для основного захворювання виживаність [143]. Когорта учасників дослідження включила 1128 пацієнтів з метастазами у лімфовузлах голови та ший. Кількість метастазів у лімфовузлах класифікувалася за такими категоріями: 1-2 (N=816), 3-4 (N=162) і ≥ 5 (N=150) лімфовузлів. У багатофакторних аналізах ризик специфічної для основного захворювання смертності прогресивно збільшувався за наявності 3-4 уражених лімфовузлів (відношення ризиків [BP] 1,58; 95% ДІ: 1,03-2,42; $p=0,036$) і >5 уражених лімфовузлів (BP 2,91; 95% ДІ: 1,99-4,25; $p<0,001$) з подібними результатами для смертності від всіх причин. Автори дійшли висновку, що ця категоріальна змінна забезпечує кращу прогностичну інформацію для визначення стадії за системою TNM [143].

У той час як системи стадіювання для карциноми з клітин Меркеля і меланому враховують наявність сателітозу або транзитних метастазів (S-ITM) для визначення стадії за системою TNM, жодна із зазначених вище систем стадіювання для шПКК не включає оцінку S-ITM. У багатоцентровому когортному дослідженні, в якому взяли участь 518 пацієнтів з шПКК, Смайл і співавт. [Smile et al.] включили 72 пацієнти з S-ITM, у яких не було метастазів у лімфовузлах [144]. З метою порівняння були ідентифіковані підкогорти пацієнтів з пухлинами Т3N0, пухлинами Т4N0 (з інвазією в кісткову тканину), N1-3 і M1. Рецидив шПКК включав будь-яке локальне, регіональне або віддалене поширення захворювання. Сукупна 2-річна частота рецидиву шПКК становила 18,8% (95% ДІ: 18,7-18,9%) для Т3N0, 28,6% (95% ДІ: 27,5-29,8%) для Т4N0, 53,2% (95% ДІ: 52,4-54,0%) для N1-3 і 56,6% (95% ДІ: 55,9-57,3%) для S-ITM. Специфічна для основного захворювання виживаність в когорті S-ITM була порівнянна з такою у пацієнтів з метастазами у лімфовузлах. Автори запропонували включити оцінку наявності сателітних / транзитних метастазів в системи стадіювання [144].

Таблиця 7

Патологічна класифікація для ураження лімфовузлів використовується системами AJCC, 8-ме видання (для пухлин голови та шиї) [15], N1S3 [136] і ITEM (для пухлин голови і шиї) [137].

AJCC8	Стадія за системою N1S3	Кількість балів за шкалою ITEM	Оцінка у балах*
pT Первинна пухлина така ж, як і за класифікацією cT, що використовується системами UICC/AJCC, у Таблиці 6		Значення змінної	
pN Ураження регіонарних лімфатичних вузлів	I Ураження єдиного лімфатичного вузла ≤ 3 см	Імуносупресія: Так / ні Лікування: ХВ + ПТ / лише ХВ	1,8/0 -1,8/0
NX Стан регіонарних лімфатичних вузлів не може бути оцінений		Поширення за межі капсули лімфовузла: Так / ні	4,8/0
N0 Відсутність метастазів у регіонарні лімфатичні вузли	II Ураження єдиного лімфатичного вузла > 3 см або ураження кількох лімфатичних вузлів ≤ 3 см	Статус країв резекції: Уражені / чисті Група ризику за результатами оцінки	1,0/0 BR
N1 Метастази у єдиному іпсилатеральному лімфатичному вузлі ≤ 3 см за своїм найбільшим розміром, ПЗЛ (-)		Низький ризик $\leq 2,6$ балів	1,00
N2a Метастази у єдиному іпсилатеральному лімфатичному вузлі ≤ 3 см, ПЗЛ (+), або > 3 см і ≤ 6 см за своїм найбільшим розміром, ПЗЛ (-)	III Ураження кількох лімфатичних вузлів розміром > 3 см	Помірний ризик $> 2,6-3$ балів	4,56
N2b Метастази у кількох іпсилатеральних лімфатичних вузлах, усі ≤ 6 см за своїм найбільшим розміром, ПЗЛ (-)		Високий ризик > 3 балів	9,46
N2c Метастази у білатеральні або контрлатеральний(-і) лімфатичний(-і) вузол/вузли, усі ≤ 6 см за своїм найбільшим розміром, ПЗЛ (-)			
N3a Метастази у лімфатичному вузлі > 6 см за своїм найбільшим розміром, ПЗЛ (-)			
N3b Метастази у лімфатичному вузлі > 3 см за своїм найбільшим розміром, ПЗЛ (+), або метастази у кількох іпсилатеральних лімфатичних вузлах чи у будь-який(-і) контрлатеральний(-і) або білатеральні лімфатичний(-і) вузол/вузли, ПЗЛ (+)			
M Віддалені метастази			
M0 Відсутність віддалених метастазів			
M1 Наявність віддалених метастазів			

AJCC – Американський об'єднаний комітет з онкологічних захворювань; ПЗЛ – поширення за межі лімфовузлів; BR – відношення ризиків; ITEM – Шкала оцінки за наявністю імуносупресії, методом лікування, поширенням за межі лімфовузлів і статусом країв резекції; ПТ – променева терапія; ХВ – хірургічне втручання.

* Шкала ITEM дозволяла виконувати оцінку за чотирма змінними (наявність імуносупресії, метод лікування, поширення за межі лімфовузлів і статус країв резекції), які були значущими у багатофакторному аналізі як важливі предиктори прогнозу. Наприклад, пацієнт з ураженням лімфовузлів, у якого використовується імуносупресія та який лікується за допомогою лише ХВ, має

ПЗЛ і уражені пухлиною краї резекції, за шкалою ІТЕМ отримує 7,6 балів, що означає ВР 9,46 для смерті від цього захворювання у порівнянні з пацієнтом з низьким ризиком.

Таблиця 8

Стадіювання на основі класифікації TNM UICC, 8-ме видання (2017 р.), для усіх локалізацій шПКК, за винятком повік, періанальної ділянки, вульви та статевого члена, і на основі класифікації TNM AJCC, 8-ме видання (2017 р.), для шПКК голови і шиї [14,15].

Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Стадія IVA	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	Будь-який N	M0
Стадія IVB	Будь-який T	Будь-який N	M1

AJCC – Американський об'єднаний комітет з онкологічних захворювань

8. Алгоритм стадіювання

Рекомендації щодо алгоритму стадіювання при шПКК наведені на Рис. 1. Стадіювання при рецидивній шПКК здійснюється аналогічно до первинної пухлини шПКК.

8.1. Загальний медичний огляд

Діагноз шПКК має бути підставою для виконання повного і ретельного загального медичного огляду, що повинен включати оцінку первинної пухлини, огляд шкіри всього тіла на наявність інших уражень шкіри, таких як дерматогеліоз, АК, інші ракові пухлини шкіри, хронічні запальні захворювання або ознаки захворювань, що супроводжуються підвищеним ризиком виникнення шПКК (альбінізм, пігментна ксеродерма тощо) і оцінку поверхні шкіри в ділянці первинної пухлини з метою виключення транзитних метастазів [145].

Хоча загальний ризик ураження лімфатичних вузлів є відносно низьким (не більше 5%) при інвазивній шПКК [42], в усіх пацієнтів необхідно виконувати ретельний загальний медичний огляд і пальпацію регіонарних лімфатичних басейнів [43,146]. Такий підхід є достатнім для більшості шПКК низького ризику. У разі виявлення за допомогою клінічного обстеження або радіологічних методів метастазу в регіонарному лімфатичному вузлі рекомендується виконати тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ) з цитологічним дослідженням [147]. Як альтернатива ТАПБ з цитологічним дослідженням може бути виконана трепан-біопсія з ультразвуковим контролем [147] (Рис. 1).

8.2. Візуалізаційні методи обстеження лімфатичних вузлів

Необхідність процедур для стадіювання захворювання наразі не досить чітко визначена через обмеженість доступних даних щодо шПКК у науковій літературі. У пацієнтів зі звичайною первинною пухлиною шПКК, але без змін у лімфатичних вузлах за даними пальпації виконання візуалізаційних методів обстеження для стадіювання рекомендується лише у пацієнтів з шПКК високого ризику згідно з факторами ризику EADO (Бокс 4) (Рис. 1). Візуалізаційні методи діагностики, такі як ультразвукове дослідження (УЗД), сканування методом комп'ютерної томографії (КТ) або сканування методом позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ), є більш чутливими, ніж клінічне обстеження [146-148]. Існують обмежені дані щодо використання УЗД для виявлення метастазів у лімфатичні вузли при шПКК. Існують деякі доказові дані щодо використання цього методу у пацієнтів з шПКК вульви або ПКК голови/шиї. За результатами дослідження, в якому взяли участь 44 пацієнти з шПКК вульви та підозрою на наявність метастазів у пахові лімфатичні вузли, було визначено, що УЗД мало більш високу чутливість та негативну прогностичну цінність у порівнянні з КТ, але нижчу специфічність і позитивну прогностичну цінність [149]. Мета-аналіз (17 досліджень) даних пацієнтів з плоскоклітинною карциномою голови та шиї (ГШ-ПКК) (не шПКК) оцінював різні радіологічні візуалізаційні методи діагностики, такі як УЗД, ТАПБ з цитологічним дослідженням під контролем УЗД (УЗД-ТАПБ), КТ і магнітно-резонансна

томографія (МРТ), для виявлення метастазів у лімфатичні вузли. УЗД-ТАПБ продемонструвала найвищі діагностичні відношення шансів. Результативність УЗД була значущо кращою, ніж МРТ. Середня чутливість була найвищою при УЗД (87%), а специфічність була найвищою при УЗД-ТАПБ (98%). Проте лише у двох дослідженнях виконувалася оцінка лімфатичних вузлів ший, які за даними клінічного обстеження були N0 [148]. У ретроспективному дослідженні з виконанням візуалізаційних методів обстеження на вихідному рівні і у рамках подальшого спостереження у 87 випадках шПКК високого ризику ураження лімфатичних вузлів було виявлене у 26 (30%) випадках, з яких 18 були без клінічних проявів [150]. У більшому ретроспективному дослідженні з 246 випадками ГШ-ПКК високого ризику, при яких виконувалося ультразвукографічне дослідження лімфатичних вузлів у цих пацієнтів (шийної і навколоушної груп), цей метод був більш чутливим (чутливість 91%, специфічність 78%), ніж лише клінічне обстеження (чутливість 50%, специфічність 96%) для виявлення метастазів у лімфатичні вузли. Автори дійшли висновку, що високу чутливість ультразвукографічного дослідження для виявлення метастазів у лімфатичні вузли у рамках подальшого спостереження слід оцінити з врахуванням високого рівня хибно-позитивних результатів, які показують дані ТАПБ з цитологічним дослідженням [151].

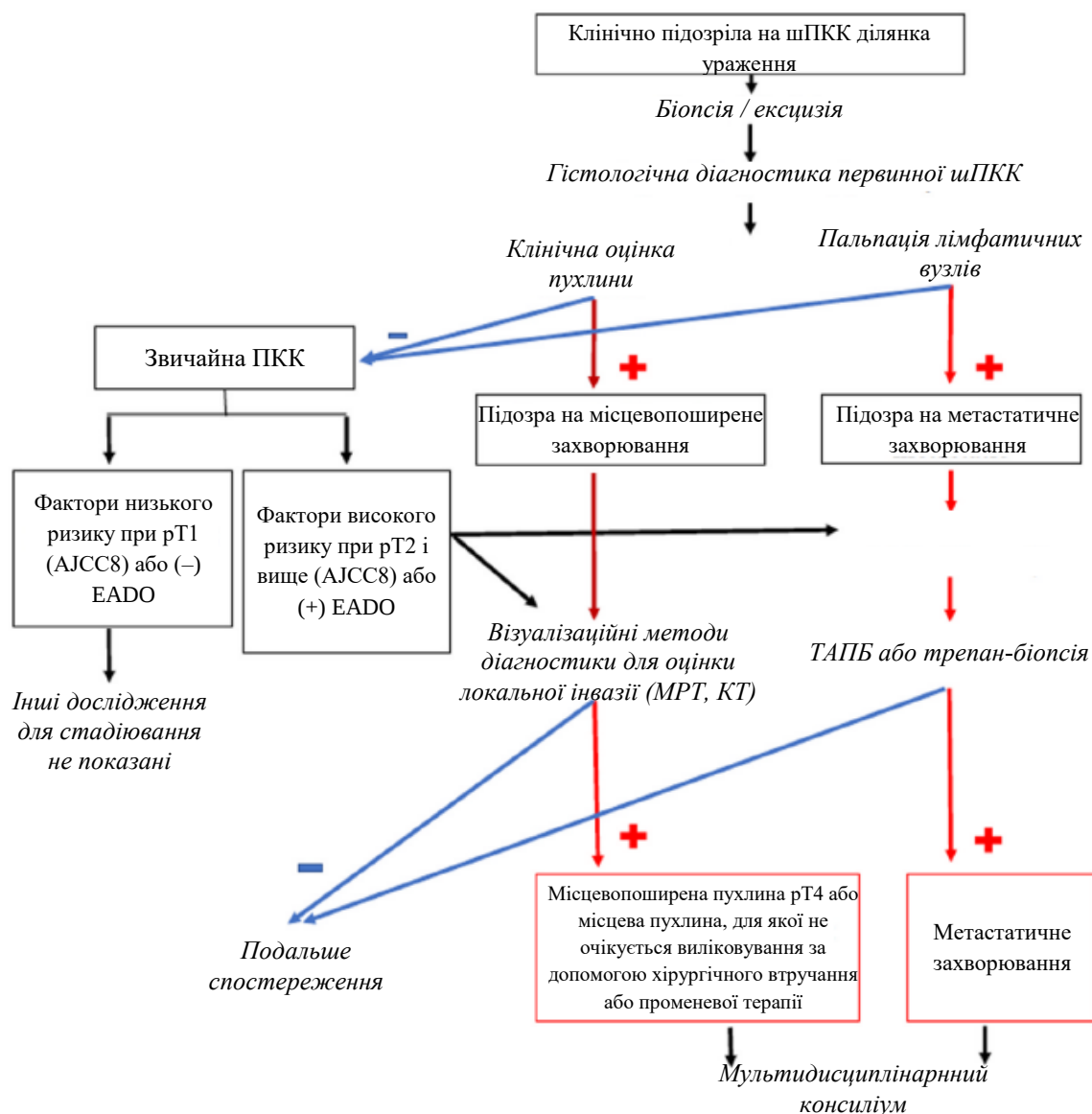


Рис. 1. Алгоритм для діагностичного підходу та стадіювання у пацієнтів з шПКК. Сила консенсусу: 100%. Фактори ризику EADO перераховані в Боксі 4. AJCC – Американський об'єднаний комітет з онкологічних захворювань; EADO – Європейська асоціація дерматоонкології.

Оскільки метастази у лімфатичні вузли при шПКК можуть бути більш поверхневими та легше піддаватися діагностуванню на УЗД, ніж ті, які виникають при ПКК слизових оболонок, УЗД, що виконується досвідченими лікарями, може бути економічно ефективним мінімально інвазивним методом оцінки лімфатичних вузлів для стадіювання [146].

8.3. Візуалізаційні методи діагностики при мпшПКК та при віддалених метастазах

Для стадіювання шПКК пізніх стадій обов'язково потрібно виконати консультацію з мультидисциплінарним консилиумом, який повинен включати радіолога, що має на меті оптимізацію використання візуалізаційних методів обстеження. При великих шПКК або тих, що можуть супроводжуватися ураженням суміжних структур (інвазія в орбіту, ПНІ), може бути необхідним проведення додаткових візуалізаційних методів обстеження, таких як КТ або МРТ, щоб можна було точно оцінити поширеність пухлини та наявність метастазів [132,152-154]. МРТ показана при нечітких ознаках внутрішньочерепних метастазів, периневральному поширенні пухлини [119], а також з метою візуалізації інвазії пухлини в суміжні м'які тканини [152,154]. КТ-сканування і ПЕТ-КТ є відмінними методами для виявлення метастатичного ураження віддалених органів [154] (Рис. 1).

Одним критично важливим питанням є те, чи допомагають ці радіологічні методи обстеження у виборі терапевтичного підходу для впливу на перебіг захворювання. Ретроспективне дослідження з оцінки радіологічних методів обстеження при шПКК високих стадій (T2b і T3 згідно з BWH) у 45 пацієнтів показало застосування переважно КТ (79%), ПЕТ-КТ або МРТ, і у жодного пацієнта у цій когорті не виконувалася візуалізація за допомогою ультразвукового дослідження. За результатами візуалізаційних методів обстеження тактика ведення захворювання була змінена у 16 (33%) пацієнтів [155].

Бокс 5 Візуалізаційні методи обстеження для стадіювання.

Застосування візуалізаційних методів діагностики для стадіювання шПКК	Засновані на доказах рекомендації
GPP	У пацієнтів з шПКК низького ризику необхідно виконувати лише загальний медичний огляд і відсутня необхідність виконання візуалізаційних методів обстеження, якщо не було визначено потреби у таких методах за результатами загального медичного огляду. У пацієнтів зі звичайними первинними шПКК з факторами високого ризику необхідно виконати стадіювання щодо наявності ураження лімфатичних вузлів, пальпація яких не виявляє ніяких змін, бажано за допомогою УЗД або КТ-сканування. У разі підозри на ураження суміжних тканин (кісток або м'яких тканин) необхідно виконати КТ або МРТ для визначення ступеня місцевої інфільтрації. У разі мпшПКК необхідно виконати візуалізаційні методи обстеження з метою виключення метастазів. При шПКК з ураженням лімфатичних вузлів необхідно виконати повний огляд шкіри та візуалізаційні методи обстеження з метою виключення віддалених метастазів.
Рівень доказовості: 3	Наразі відсутні чіткі клінічні рекомендації щодо радіологічної оцінки при шПКК [152]. Мета-аналіз досліджень, виконаний для оцінки виявлення метастазів у лімфатичні вузли при ГШ-ПКК (лише у двох дослідженнях виконувалася оцінка лімфатичних вузлів шії, які за даними клінічного обстеження були N0) [148]. Ретроспективні дослідження [149,151,155-158]. Огляд досліджень з оцінки стадіювання за ураженням лімфатичних вузлів при шПКК високого ризику [146]. Сила консенсусу: 100%.

AJCC – Американський об'єднаний комітет з онкологічних захворювань; BWH – Лікарня Брігем з жіночою клінікою; шПКК – плоскоклітинна карцинома шкіри; GPP – принципи Належної клінічної практики.

* Наразі відсутні конкретні критерії щодо факторів високого ризику, які б вимагали виконання візуалізаційних методів обстеження для виявлення метастазів у регіонарні лімфатичні вузли, які не визначаються методом пальпації, оскільки на сьогоднішній день немає узгоджених даних щодо незалежного ефекту факторів високого ризику. шПКК, при яких відмічається підвищений ризик метастазів у лімфатичні вузли згідно з існуючими системами стадіювання, включають (але не обмежуються зазначеним) стадії T3/T4 згідно із AJCC8 і T2b/T3 згідно із BWH.

8.4. Біопсія сторожового лімфатичного вузла (БСЛВ)

БСЛВ для пацієнтів з шПКК має на меті виявлення неявних метастазів у лімфатичні вузли з надією на те, що раннє втручання у такому разі може покращити прогноз (Stratigos et al. Guidelines. Part 2. Eur J Cancer 2023). Систематичний огляд Тейєра-Вакеріцо і співавт. [Tejera-Vaquero et al.], виконаний у 2018 році (23 дослідження), визначив позитивні результати БСЛВ у 8% пацієнтів із шПКК та не виявив жодного дослідження, в яких вивчалися предиктори ураження сторожового лімфатичного вузла або прогностичне значення оцінки сторожового лімфатичного вузла після внесення поправок на фактори, які можуть впливати на результати [159]. Систематичний огляд Наваррет-Дечент і співавт. [Navarrete-Dechent et al.] визначив загальну частоту позитивних результатів БСЛВ на рівні 13,9% (у 32 з 231 пацієнтів) і частоту хибно-негативних результатів на рівні 4,6% при шПКК [160]. Проте опубліковані дослідження включають невелику кількість пацієнтів і є гетерогенними [161-165]. Мета-аналіз Шмітт і співавт. [Schmitt et al.] (19 досліджень, 130 пацієнтів з не-аногенітальною шПКК) досліджував можливість використання стадіювання як предиктора результатів БСЛВ. У ньому було виявлено мікроскопічні ознаки ураження сторожового лімфатичного вузла у 12,3% пацієнтів, при цьому в усіх цих випадках пухлини були більшими за 2 см [166]. Ризик виявлення позитивного сторожового лімфатичного вузла збільшувався зі стадією пухлини і варіювався від 0% при пухлинах T1 згідно з AJCC до 60% при пухлинах T4 згідно з AJCC та досягав 7,1% (6/85) на стадії T2a згідно з BWH, 29,4% (5/17) на стадії T2b згідно з BWH і 50% (3/6) на стадії T3 згідно з BWH [166]. Нещодавно проведене ретроспективне дослідження за участю 720 пацієнтів з шПКК з товщиною мінімум 6 мм (усі були розцінені як ПКК високого ризику згідно з німецькою настановою) порівнювало виконання БСЛВ (150 пацієнтів) з тактикою спостереження (570 пацієнтів). Позитивні результати тестування сторожового лімфовузла були виявлені у 3,96% пацієнтів в групі виконання біопсії сторожового лімфатичного вузла. Після подальшого спостереження з медіаною тривалості у 3 роки частота метастазування у лімфатичні вузли була без статистично значущих відмінностей між групами (11,9% і 11,4% відповідно). Подібним чином не було виявлено статистично значущих відмінностей за кількістю випадків пухлино-специфічної смерті (7,14% в групі виконання біопсії сторожового лімфатичного вузла у порівнянні з 4,74% в групі спостереження) [167]. Дослідження з використанням моделі економічної ефективності на основі зміни показника років життя з поправкою на якість життя (QALY) і витрат продемонструвало, що найбільш економічно ефективною стратегією було не виконувати БСЛВ незалежно від стадії захворювання пацієнта. Автори зазначили, що це було обумовлено низькими рівнями частоти метастазування у лімфатичні вузли, окрім низької кількості випадків пухлино-специфічної смерті [168]. Систематичний огляд, виконаний Константіно і співавт. [Costantino et al.], включив 705 пацієнтів з 20 досліджень. Сукупна частота ідентифікації СЛВ становила 98,8%, що вказує на доцільність виконання БСЛВ. Проте автори вважають, що низька сукупна частота позитивних результатів БСЛВ 5,6% і відносно висока сукупна частота регіонального рецидиву при негативних результатах БСЛВ (2,9%) викликають сумніви щодо її клінічної доцільності [169]. Таким чином, на сьогоднішній день не можна рекомендувати виконання БСЛВ при інвазивній шПКК як стандарт медичної допомоги, оскільки наразі недостатньо доказових даних щодо реального прогностичного значення цього методу обстеження [160], і немає чіткого визначення характеристик пацієнтів, які могли б зрештою отримати користь від цієї процедури [170-172].

Бокс 6 Біопсія сторожового лімфатичного вузла (БСЛВ).

БСЛВ при шПКК	Засновані на доказах рекомендації
Клас рекомендації: X	Виконання БСЛВ наразі не рекомендується при веденні шПКК як стандарт медичної допомоги.
Рівень доказовості: 3	Відсутні доказові дані щодо прогностичних переваг виявлення прихованого метастатичного захворювання за допомогою БСЛВ [159,160,168]. Метааналіз [159,173]. Систематичний огляд [169,170]. Сила консенсусу: 100%.

9. Первинна та вторинна профілактика

Збільшення часу перебування під дією УФ-випромінювання в навколишньому середовищі, як хронічного, так і періодичного, перебування під сонцем з професійних причин або на відпочинку, у дитячому та дорослому віці асоціюється з підвищенням ризику шПКК. Заходи на рівні системи охорони здоров'я, спрямовані на зменшення часу перебування під дією УФ-випромінювання у загальній популяції, можуть бути економічно ефективними для зниження частоти виникнення ракових пухлин шкіри, в тому числі шПКК, та асоційованих медичних витрат для їхнього лікування [174-176]. Було показано, що заходи, спрямовані на зміну поведінки, є ефективними для сприяння типам поведінки, орієнтованим на захист від сонячного випромінювання, проте існують обмежені доказові дані щодо впливу цих заходів на зменшення частоти виникнення сонячних опіків та на покращення клінічних наслідків ракових пухлин шкіри [177]. Найбільш ефективними для змін у поведінці, що стосується впливу сонячного випромінювання, є багатокомпонентні стратегії, такі як кампанії у засобах масової інформації, навколишнє середовище з облаштованими ділянками захисту від сонця, сімейне консультування щодо належної поведінки для забезпечення відповідного втручання з раннього дитячого віку та збільшення частки заходів впливу, які доносяться у цифровому форматі [175,177-180]. Інформаційні повідомлення про необхідність уникати сонця з 10 години ранку по 4 годину вечора, носити одяг із довгими рукавами, наносити сонцезахисні креми/лосьйони широкого спектру захисту та уникати використання соляріїв є корисними, але ці заходи змушені долати потужні соціальні тренди, згідно з якими цінується задоволення, асоційоване із засмаганням на сонці та відпочинком біля моря, та сприйняття загорілої шкіри як естетичної та як хибної ознаки міцного здоров'я.

Було продемонстровано, що регулярне використання сонцезахисних кремів/лосьйонів є ефективним для зменшення частоти АК і шПКК за даними чотирьох рандомізованих контрольованих досліджень і кількох нерандомізованих експериментальних проспективних досліджень, в загальній популяції пацієнтів і у реципієнтів трансплантатів органів [181-184]. Проте у двох мета-аналізах не було виявлено статистично значущої ефективності сонцезахисних кремів/лосьйонів для запобігання виникненню меланомних або немеланомних ракових пухлин шкіри, але ці мета-аналізи включили також ретроспективні дослідження і дослідження, в яких аналізувалося використання лише УФ-В фільтрів [185,186]. З огляду на це рекомендація щодо регулярного використання сонцезахисних кремів/лосьйонів залишається третім заходом для ефективного захисту від сонячного опромінення, якщо впливу сонячного опромінення неможливо уникнути, разом із рекомендаціями залишатися в тіні і носити одяг, що прикриває шкіру, які є основними заходами для ефективного захисту від сонячного опромінення. Усім пацієнтам, у яких вже розвинулася шПКК, слід чітко повідомити про необхідність ретельного захисту від сонця.

Специфічні ситуації можуть потребувати специфічних профілактичних та скринінгових заходів. У 2010 році Міжнародна комісія з неіонізуючого випромінювання опублікувала заяву про необхідність захисту працівників від ультрафіолетового випромінювання, і у кількох країнах кератиноцитарний рак офіційно визнається професійним захворюванням у працівників, які працюють у зовнішньому середовищі (не у приміщеннях) [187,188]. Були розроблені скринінгові процедури в залежності від ризику для реципієнтів трансплантатів

органів у Австралії та Великій Британії, і подібні заходи наразі розробляються в США [35,189,190].

Бокс 7 Профілактика.

Профілактика	Засновані на доказах рекомендації
GPP	Слід рекомендувати навчання пацієнта щодо заходів із захисту від сонця, в тому числі уникнення засмагання на сонці, використання захисного одягу, регулярне використання сонцезахисних кремів/лосьйонів та уникнення джерел УФВ для штучного загару.
Рівень доказовості 1	Слід рекомендувати заходи з консультування пацієнтів щодо належної поведінки. Систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень, 4 РКД [174,175,177-180,191-193].
Рівень доказовості 1	Слід рекомендувати регулярне використання сонцезахисних кремів/лосьйонів. Систематичний літературний пошук <i>de novo</i> . 4 проспективні РКД підтвердили зниження частоти [181-184].
Рівень доказовості 2	Заходи на рівні системи охорони здоров'я, спрямовані на зменшення часу перебування під дією УФ-випромінювання у загальній популяції. 2 РКД і 5 досліджень з оцінки розвитку захворювання до та після втручання [174,175,177,178,194-197]. Сила консенсусу: 100%
GPP – принципи Належної клінічної практики; УФВ – ультрафіолетове випромінювання; РКД – рандомізовані контрольовані дослідження.	

10. Хіміопрофілактика

Хіміопрофілактика має на меті зниження ризику розвитку нової шПКК, особливо у пацієнтів, які мають підвищений ризик розвитку численних та/або агресивних шПКК [198]. Системні засоби, які вивчалися для хіміопрофілактики шПКК, включають ретиноїди, нікотинамід і нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Оцінювані пероральні ретиноїди включали ацитретин та ізотретиноїн [198-201], які показали свою ефективність у зниженні частоти виникнення нових випадків шПКК принаймні під час лікування у пацієнтів високого ризику. Проте вони не рекомендуються для рутинного застосування з огляду на ризик тератогенних ефектів і дозозалежні токсичні реакції, які погано переносяться пацієнтами [202,203]. Нікотинамід є водорозчинною формою вітаміну В₃ (ніацину). Він може сприяти репарації фотоушкодженої ДНК та запобігати виникненню імуноінгібуючих ефектів УФВ [204]. Мета-аналіз з оцінки нікотинаміду при раку шкіри показав, що застосування нікотинаміду впродовж 6-12 місяців статистично значущо знизив частоту виникнення нових випадків шПКК у порівнянні з плацебо-контролем у пацієнтів високого ризику та у реципієнтів трансплантатів солідних органів (95% ДІ: 0,26-0,88) [205]. Було проведено лише одне рандомізоване контрольоване дослідження за участю 386 пацієнтів з нормальною імунною функцією, в анамнезі у яких було мінімум по два випадки немеланомного раку шкіри. Через 12 місяців відмічалася нижча частота нових випадків шПКК на фоні застосування нікотинаміду 500 мг двічі на добу (зниження частоти на 30% у порівнянні з плацебо, $p=0,05$). Цей позитивний ефект був обмежений періодом активного лікування [206]. Нікотинамід був безпечним та добре переносився пацієнтами [206]. Повідомлялося про підвищений ризик виникнення небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту при застосуванні нікотинаміду у порівнянні з контролем, що усувалися після зниження дози або відміни лікарського засобу [205].

Застосування НПЗЗ асоціювалося зі зниженням ризику шПКК за результатами мета-аналізу (2015), що характеризувався значною гетерогенністю включених у нього досліджень [207]. У популяційному аналізі «випадок-контроль», що був проведений у Великій Британії у пацієнтів з новими випадками шПКК, спостерігався дещо знижений ризик шПКК у осіб, які регулярно приймали які-небудь НПЗЗ (ВШ: 0,89; 95% ДІ: 0,82-0,97) [208]. У когортному дослідженні, проведеному в Австралії, було виявлено різномірний характер зв'язку між

застосуванням НПЗЗ і ризиком виникнення шПКК, що не дозволило отримати переконливі докази щодо того, що НПЗЗ може знизити ризик виникнення шПКК [209]. Щодо антиоксидантів, фітохімічних речовин і селену наявні на сьогоднішній день доказові дані є суперечливими. Застосування вітаміну D3 плюс кальцію не мало статистично значущого впливу на зниження частоти виникнення нових випадків немеланомного раку шкіри, виявленого самими пацієнтами, за даними рандомізованого клінічного дослідження (РКД), в якому взяли участь 36 282 жінки у постменопаузальному періоді [210]. Застосування лише вітаміну D як харчової добавки не обумовлювало ніякого статистично значущого впливу на зниження частоти виникнення шПКК в одному РКД, в якому взяли участь 2259 чоловіків і жінок [211].

Засоби хіміопрофілактики для місцевого застосування включають 5% 5-фторурацил (5-ФУ) [198], який виявився ефективним для зниження ризику шПКК, при якій необхідне хірургічне втручання, на 75% в одному РКД. Курс лікування тривалістю 2-4 тижні забезпечував захисний ефект впродовж одного року, а після цього терміну ефект був статистично незначущим. У 92% учасників у групі застосування фторурацилу була відмічена еритема, і у 61% – легке або помірне кіркоутворення [212]. Було показано, що додавання кальципотріолу до 5-ФУ збільшує користь такого втручання [213]. Місцеве застосування третиноїну не забезпечувало статистично значущого ефекту для запобігання шПКК [214].

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови лікарський засіб ацитретин в Україні незареєстрований, а лікарський засіб кальципотріол зареєстрований у складі комбінованого лікарського засобу, який містить у своєму складі кальципотріол та бетаметазон.

Міжнародна непатентована назва лікарського засобу 5-ФУ – фторурацил.

Бокс 8 Застосування нікотинаміду для хіміопрофілактики у пацієнтів з нормальною імунною функцією з множинними пухлинами шПКК в анамнезі.

Хіміопрофілактика нікотинамідом у пацієнтів з нормальною імунною функцією	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації C	Нікотинамід 500 мг двічі на добу може бути запропонований пацієнтам з нормальною імунною функцією з множинними пухлинами шПКК в анамнезі з огляду на його сприятливий профіль безпечності.
Рівень доказовості: 3	Одне рандомізоване контрольоване дослідження продемонструвало статистично значущо нижчий ризик виникнення нових шПКК при застосуванні нікотинаміду через 12 місяців (на 30%) ($p=0,05$) [206]. Систематичний огляд [205]. Сила консенсусу: 100%.

11. Профілактика у імунокомпроментованих пацієнтів

шПКК обумовлює суттєвий та зростаючий тягар захворювання у імунокомпроментованих пацієнтів. Освіта з питань здоров'я, стратифікований за ризиком нагляд, цільове впровадження профілактичних стратегій і швидка доступність діагностики і лікування можуть сприяти зниженню наслідків шПКК у цій популяції високого ризику та все більше забезпечуються в спеціалізованих лікувальних закладах [215-219]. Наявні на сьогоднішній день доказові дані та консенсусні настанови експертів щодо профілактики шПКК у осіб з порушеннями імунітету зосереджували увагу переважно на реципієнтах трансплантатів органів (РТО). Проте доказова база для управління процесом прийняття рішень наразі обмежена, особливо щодо вибору найбільш ефективних методів лікування та порогових значень, при яких слід ініціювати застосування кожної стратегії та якими має визначатися порядок застосування різних стратегій [220-222].

11.1. Первинна профілактика у імуноскопроментованих пацієнтів

Зазвичай рекомендується забезпечувати ретельний захист від сонячного опромінення (що включає використання сонцезахисних кремів/лосьйонів, належного одягу та поведінкових заходів), враховуючи літературні дані стосовно профілактики карциноми у пацієнтів з нормальною імунною функцією [181,222-224]. Проте доказові дані щодо ефективності сонцезахисних кремів/лосьйонів у профілактиці шПКК у імуноскопроментованих пацієнтів обмежені одним нерандомізованим відкритим дослідженням з оцінки сонцезахисних кремів/лосьйонів, що показало статистично значуще зниження частоти шПКК через 24 місяці [184]. У групі застосування сонцезахисних кремів/лосьйонів були знижені рівні вітаміну D, тому рекомендовано моніторинг цього показника [225]. З огляду на фоточутливість до УФ-А, асоційовану із застосуванням азатіоприну, сонцезахисні креми/лосьйони з сильним захистом проти УФ-А випромінювання мають використовуватися впродовж всього року [226]. Існують докази того, що рекомендації з фотозахисту краще пригадуються і впроваджуються пацієнтами, якщо вони надаються спеціалістами в клінічних умовах [217,218]. Для покращення прихильності пацієнтів до порад, що надаються їм, ці поради мають бути індивідуалізовані [221,227], і рекомендації з фотозахисту, зокрема, слід адаптувати з врахуванням типу шкіри пацієнта [228]. Втручання, що мають на меті змінити поведінку пацієнта (надання інформації в письмовому вигляді, надсилання текстових повідомлень, використання спеціальних мобільних застосунків і відео), у РТО покращують поведінку пацієнтів щодо захисту від сонячного опромінення, їхню обізнаність, ставлення та біологічні показники УФ-випромінювання, але наразі ще не було підтверджено, чи виражається це у запобіганні шПКК [221].

11.2. Вторинна профілактика у імуноскопроментованих пацієнтів

11.2.1. Системна хіміопротифілактика

11.2.1.1. Ретиноїди

Три РКД, проведені у РТО, підтверджують, що ретиноїди забезпечують статистично значуще зниження частоти виникнення АК та/або шПКК [229-231], з розрахованим загальним зниженням частоти шПКК на 54% [232]. Небажані ефекти можуть бути дозозлімітуючими і включають хейліт, ксероз, алопецію, головний біль, скарги з боку опорно-рухового апарату і гіперліпідемію [232-235], і внаслідок цього приблизно 14% пацієнтів припиняють таке лікування [232]. Необхідний моніторинг лабораторних показників (показників функції печінки, рівнів ліпідів). Часто спостерігається «рикошетне» збільшення частоти шПКК через 3-4 місяці після припинення застосування цих лікарських засобів [202,233]. Наразі доступно небагато даних щодо застосування цих лікарських засобів у пацієнтів з порушеннями імунітету, які не відносяться до РТО, і точно не з'ясовано, чи має ізотретиноїн подібні хіміопротифілактичні властивості у РТО. Незважаючи на широке застосування, ані Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA), ані ЕМА поки що не надали свого схвалення на використання цих лікарських засобів для хіміопротифілактики шПКК. Консенсусний висновок рекомендує починати їхнє застосування з низької дози (наприклад, 10 мг/добу ацитретину), яку слід збільшувати при задовільній переносимості пацієнтом до досягнення ефективної підтримувальної дози (наприклад, до 30 мг/добу ацитретину) [236]. Необхідні додаткові дослідження для уточнення показань для початку застосування цих лікарських засобів, а також переносимості та ефективності оптимальних схем дозування [222]. Враховуючи потенційний «рикошетний» розвиток шПКК, при обговоренні початок застосування цих лікарських засобів з пацієнтами хіміопротифілактика ретиноїдами має розглядатися як довгострокова стратегія, що вимагає моніторингу лабораторних показників (показників функції печінки, рівнів ліпідів) [202].

11.2.1.2. Нікотинамід

У порівнянні з системним застосуванням ретиноїдів нікотинамід обумовлював небагато небажаних ефектів у клінічних дослідженнях і не вимагає моніторингу лабораторних показників [235]. Проте хіміопротифілактика кератиноцитарних ракових пухлин не була

підтверджена у проспективних РКД у імуноскомпроментованих пацієнтів [222]. Два невеликі РКД у РТО надали дані, які розглядаються як сигнал про ефективність, але мали недостатню статистичну потужність [237,238]. Нещодавно проведене РКД 3 фази оцінювало нікотинамід 500 мг у порівнянні з плацебо, які застосовувалися двічі на добу впродовж 12 місяців у 158 РТО з наявністю в анамнезі мінімум двох кератиноцитарних ракових пухлин за останні 5 років. Не спостерігалось ніяких статистично значущих відмінностей між групами за кількістю нових випадків шПКК, і профіль небажаних ефектів був подібний для нікотинамиду і плацебо. Це дослідження було обмежене незадовільним набором пацієнтів і мало недостатню статистичну потужність. Іншим можливим поясненням, наданим авторами, є те, що у РТО нікотинамід може бути здатним подолати додаткову супресію як антипухлинних імунних механізмів, так і ферментів, що відповідають за репарацію ДНК, обумовлену імуносупресивними методами лікування [239].

11.2.1.3. Капецитабін

Капецитабін є проліками 5-фторурацилу для перорального застосування [240]. Обмежені обсерваційні дані вказують на те, що він має хіміопрофілактичний ефект щодо шПКК у РТО [241-243]. Проте він обумовлює значні дозолімітуючі побічні ефекти (підвищену втомлюваність, долонно-підшовний синдром, діарею, нудоту / блювання, мукозит, анемію, гіперурикемію / подагру), що призводило до його відміни у 43% пацієнтів [243]. Він не був схвалений FDA/EMA для хіміопрофілактики шПКК, і наразі не визначені оптимальні схеми його дозування [243,244]. Необхідні подальші клінічні дослідження для визначення вибору оптимальних пацієнтів для застосування цього лікарського засобу, його дозування, безпечності та довгострокової ефективності [243,244].

11.2.2. Модифікація імуносупресії

Це потенційний підхід до вторинної профілактики шПКК, але наразі існують обмежені доказові дані щодо того, коли і як саме його слід застосовувати, і мають бути враховані такі фактори, як тип алотрансплантату, статус за ризиком при індивідуальних пухлинах і швидкість появи нових пухлин [222,234,245].

Мінімізація імуносупресії та переведення на альтернативні імуносупресивні засоби

Загальна інтенсивність імуносупресії може бути такою ж важливою, як і роль окремих лікарських засобів, але наразі відсутні надійні показники для оцінки інтенсивності імуносупресії, якими можна було б керуватися в процесі прийняття рішення [222]. Існують відносно обмежені доказові дані, якими можна було б керуватися для зниження дози або відміни певних лікарських засобів, хоча є докази того, що азатіоприн обумовлює особливо високий ризик розвитку шПКК у порівнянні з мікофенолату мофетиллом [246,247]. Проте менше доказових даних доступно щодо значущих відмінностей з інгібіторами кальциневрину (ІКН) [246,247]. Переведення пацієнтів з інгібітора кальциневрину на селективний блокатор коstimуляції Т-клітин, белатасепт, може асоціюватися з нижчим ризиком розвитку шПКК [248].

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови лікарський засіб белатасепт в Україні незареєстрований.

Переведення на інгібітори mTOR

На сьогоднішній день кілька РКД продемонстрували, що переведення пацієнта з ІКН на інгібітори mTOR після виникнення першої шПКК знижує ризик виникнення наступних шПКК, з незначущим зменшенням частоти виникнення наступних шПКК при такому переведенні після більш ніж однієї шПКК [249-252]. Інгібітори mTOR не виявляють первинного захисного ефекту щодо посттрансплантаційних шПКК [253,254]. Зниження частоти кератиноцитарних ракових пухлин на 56% при застосуванні інгібіторів mTOR було

підтверджено в мета-аналізі, що включив 5876 РТО з 21 РКД, але повідомлялося також і загальне збільшення смертності [255], хоча це може відображати більш високі дози інгібіторів mTOR, що використовувалися у ранніх дослідженнях [256]. Проте профіль небажаних ефектів інгібіторів mTOR (що включає сповільнене загоєння ран, діарею, мукозит і периферичні набряки) обумовлює високі рівні відміни цих лікарських засобів [257].

11.3. Встановлення порядку застосування різних підходів до профілактики шПКК

Існують суттєві прогалини в доказовій базі, на основі якої робиться вибір і визначаються порогові значення для початку належних хіміопрофілактичних підходів у пацієнтів з порушеннями імунітету [245]. У дослідженні e-Delphi з оцінки профілактики розвитку шПКК у РТО, незважаючи на те, що був досягнутий консенсус щодо фотопротекції та лікування при АК, консенсус щодо стратегій профілактики після виникнення першої інвазивної шПКК досягнутий не був. Незважаючи на отримані в РКД доказові дані щодо переходу на інгібітори mTOR, консенсус щодо цього підходу досягнутий не був через занепокоєння відносно небажаних ефектів. Для РТО з множинними пухлинами шПКК при низькій швидкості виникнення нових випадків було рекомендовано виконувати модифікацію імуносупресії разом із системною хіміопрофілактикою, хоча не було досягнуто згоди щодо того, яку саме хіміопрофілактику слід використовувати: відчутний дефіцит доказових даних щодо застосування нікотинаміду у РТО був зазначений як бар'єр до його рутинного призначення в таких випадках. При більш високих швидкостях виникнення нових випадків шПКК (>10/рік) був рекомендований ацитретин, який був також препаратом першого вибору при шПКК високого ризику [222]. Проте оптимальний порядок застосування різних підходів до профілактики шПКК ще потрібно визначити за допомогою проспективних клінічних досліджень [258].

11.4. Спостереження

Багато настанов для клінічної практики, які стосуються пацієнтів після трансплантації органів, рекомендують, що усім РТО слід пропонувати нагляд на предмет виявлення ракових пухлин шкіри з мінімум щорічними оглядами [259], але наразі існує обмежена кількість доказових даних щодо ефективності цього підходу в профілактиці шПКК [215,260], і пропонуються нові стратифіковані за ризиком підходи до здійснення нагляду [190,261]. Потенційні стратегії для зниження ризику, такі як освітні поради щодо фотопротекції та лікування при АК, можуть бути більш ефективними, якщо вони розпочинаються в передтрансплантаційному періоді [221], але економічну ефективність передтрансплантаційних скринінгових стратегій ще слід підтвердити. Після трансплантації рекомендується виконати вихідну оцінку ризику виникнення раку шкіри та надати освітні поради зі здоров'я, які зосереджують увагу на фотопротекції, самостійних оглядах шкіри та ранньому виявленні підозрілих вогнищ, в залежності від віку, статі, фототипу шкіри та типу органу. Інтервали для наступного нагляду будуть визначатися за результатами цієї початкової оцінки ризику [190,260]. Використовувалися кілька різних моделей прогнозування клінічного ризику для прийняття інформованих рішень щодо стратифікованих за ризиком програм нагляду [190,261,262]. Більша частина доказових даних зі стратифікації ризику, скринінгу та нагляду в когортах пацієнтів з порушеннями імунітету зосереджувалися на РТО, але інші групи пацієнтів з порушеннями імунітету також потенційно можуть отримати користь від них, і це особливо просувається у пацієнтів з ХЛЛ і запальним захворюванням кишечника [263-265].

Бокс 9 Профілактика шПКК у реципієнтів трансплантатів солідних органів.

Профілактика шПКК у реципієнтів трансплантатів солідних органів	Засновані на доказах рекомендації
GPP	Необхідно рекомендувати навчання щодо рутинних оглядів шкіри, заходи із захисту шкіри від сонячного опромінення і використання сонцезахисних кремів/лосьйонів.

	У РТО з однією чи кількома пухлинами шПКК слід розглянути доцільність застосування пероральних ретиноїдів. Переведення на інгібітори mTOR у РТО з однією чи кількома пухлинами шПКК може обговорюватися з лікарями, які відповідають за трансплантацію.
Рівень доказовості: 4	Модифікація імуносупресії у РТО з однією чи кількома пухлинами шПКК може обговорюватися з лікарями, які відповідають за трансплантацію.
Рівень доказовості: 3	Сонцезахисні креми/лосьйони: одне нерандомізоване дослідження з оцінки сонцезахисних кремів/лосьйонів у РТО продемонструвало зниження частоти виникнення шПКК [184].
Рівень доказовості: 3	Пероральні ретиноїди: РКД і систематичні огляди підтверджують профілактику шПКК у невеликій кількості РТО [229-232].
Рівень доказовості: 3	Переведення на інгібітори mTOR: профілактика шПКК була продемонстрована в РКД і систематичних оглядах [249-257].
Рівень доказовості: 3	Модифікація імуносупресії: отримані в нерандомізованих дослідженнях докази того, що частоту виникнення шПКК можна знизити у РТО шляхом модифікації імуносупресії [222,246-248].

Підсумковий бокс з рекомендаціями

Ключові тези для клінічної практики	Рекомендація	КР
1. Визначення і класифікації інвазивної шПКК	Звичайна первинна шПКК має класифікуватися як пухлина високого ризику або низького ризику. шПКК високого ризику визначається як інвазивна шПКК без локорегіонарних метастазів (транзитних метастазів або метастазів у регіонарні лімфовузли) або віддалених метастазів (з визначеною стадією N0 і M0), яка має характеристики, що асоціюються з підвищеним ризиком місцевого рецидиву та метастазування (Бокс 4). шПКК пізніх стадій має класифікуватися як місцевопоширена шПКК (мпшПКК), шПКК з локорегіонарними метастазами або шПКК з віддаленими метастазами. МпшПКК слід визначати як неметастатичні шПКК, які не можуть бути проліковані за допомогою хірургічного втручання або променевої терапії з обґрунтованою надією на виліковування через множинні рецидиви, великі розміри пухлини, ерозію кісток або інвазію в кістки чи глибоку інфільтрацію за межами підшкірної клітковини (в м'язи або уздовж нервів), чи інші пухлини, при яких радикальна резекція призведе до неприйнятних ускладнень, захворюваності чи деформації.	A
2. Клінічна та неінвазивна діагностика первинної пухлини шПКК	Клінічна діагностика первинної пухлини шПКК включає опис пухлинного вогнища, документування симптомів, локалізації та вимірювання діаметру пухлини. Наполегливо рекомендується виконати фотодокументування пухлини. Дерматоскопія може допомогти в диференційній діагностиці шПКК перед виконанням хірургічного втручання. Конфокальна мікроскопія або ОКТ у разі доступності можуть допомогти у диференційній діагностиці шПКК перед виконанням хірургічного втручання.	GPP
3. Патологічний висновок	Якщо підозрюється інвазивна ПКК, необхідно виконати патогістологічну діагностику. У патологічному висновку необхідно зазначити наступні гістологічні характеристики: тип зразка (наприклад, шейв-біопсія, панч біопсія, ексцизійна біопсія), гістологічну товщину або глибину інвазії, ступінь диференціації, наявність периневральної інвазії, десмопластичний тип і статус країв.	GPP

	Він також може включати інформацію про гістологічний підтип, наявність лімфоваскулярної інвазії та калібр уражених нервів при ПНІ, якщо вони $\geq 0,1$ мм.	
4. Фактори високого ризику для місцевих рецидивів або метастазів у лімфатичні вузли	1. діаметр пухлини (>20 мм) 2. локалізація на губі / вусі / скроні 3. товщина >6 мм або інвазія за межами підшкірної жирової клітковини 4. низький ступінь диференціації 5. десмоплазія 6. ПНІ за даними мікроскопічного дослідження, симптомна ПНІ або ПНІ за даними радіологічного обстеження 7. ерозія кісткової тканини 8. імуносупресія 9. позитивні краї хірургічної резекції	В
5. Застосування візуалізаційних методів діагностики для стадіювання	У пацієнтів з шПКК низького ризику необхідно виконувати лише загальний медичний огляд і відсутня необхідність виконання візуалізаційних методів обстеження, якщо не було визначено потреби у таких методах за результатами загального медичного огляду. У пацієнтів зі звичайними первинними шПКК з факторами високого ризику необхідно виконати стадіювання щодо наявності ураження лімфатичних вузлів, пальпація яких не виявляє ніяких змін, бажано за допомогою УЗД або КТ-сканування. У разі підозри на ураження суміжних тканин (кісток або м'яких тканин) необхідно виконати КТ або МРТ для визначення ступеня місцевої інфільтрації. У разі мпшПКК необхідно виконати візуалізаційні методи обстеження з метою виключення метастазів. При шПКК з ураженням лімфатичних вузлів необхідно виконати повний огляд шкіри та візуалізаційні методи обстеження з метою виключення віддалених метастазів.	GPP
6. БСЛВ	Виконання БСЛВ наразі не рекомендується при веденні шПКК як стандарт медичної допомоги.	Х
7. Профілактика	Слід рекомендувати навчання пацієнта щодо заходів із захисту від сонця, в тому числі уникнення засмагання на сонці, використання захисного одягу, регулярне використання сонцезахисних кремів/лосьйонів та уникнення джерел УФВ для штучного загару.	GPP
8. Хіміопрофілактика нікотинамідом у пацієнтів з нормальною імунною функцією	Нікотинамід 500 мг двічі на добу може бути запропонований пацієнтам з нормальною імунною функцією з множинними пухлинами шПКК в анамнезі з огляду на його сприятливий профіль безпечності.	С
9. Профілактика шПКК у реципієнтів трансплантатів солідних органів	Необхідно рекомендувати навчання щодо рутинних оглядів шкіри, заходи із захисту шкіри від сонячного опромінення і використання сонцезахисних кремів/лосьйонів. У РТО з однією чи кількома пухлинами шПКК слід розглянути доцільність застосування пероральних ретиноїдів. Переведення на інгібітори mTOR у РТО з однією чи кількома пухлинами шПКК може обговорюватися з лікарями, які відповідають за трансплантацію. Модифікація імуносупресії у РТО з однією чи кількома пухлинами шПКК може обговорюватися з лікарями, які відповідають за трансплантацію.	GPP

Список літератури до частини 1

- [1] 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. *Eur J Cancer* 2020;128: 60-82.
- [2] Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on in-vasive squamous cell carcinoma of the skin: part 2. Treatment. *Eur J Cancer* 2020;128: 83-102.
- [3] Schmuls C, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Amini A, Baumann BC, et al. National comprehensive cancer network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. *Squamous Cell Skin Cancer* 2023; version 1: ed 2023.
- [4] Keohane SG, Botting J, Budny PG, Dolan OM, Fife K, Harwood CA, et al. British association of dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020. *Br J Dermatol* 2021; 184:401-14.
- [5] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010; 182: E839-42.
- [6] Howick J., Chalmers I., Glasziou P., Greenhalgh T., Heneghan C., Liberati A., et al. The Oxford levels of evidence 2, Available at: (<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine>) Accessed on July 17, 2022: Oxford center for evidence-based medicine.
- [7] Zakhem GA, Pulavarty AN, Carucci J, Stevenson ML. Association of patient risk factors, tumor characteristics, and treatment modality with poor outcomes in primary cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2023; 159:160-71.
- [8] Nagarajan P, Asgari MM, Green AC, Guhan SM, Arron ST, Proby CM, et al. Keratinocyte carcinomas: current concepts and future research priorities. *Clin Cancer Res* 2019; 25:2379-91.
- [9] Schmitz L, Gambichler T, Kost C, Gupta G, Stucker M, Stockfleth E, et al. Cutaneous squamous cell carcinomas are associated with basal proliferating actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2019; 180:916-21.
- [10] Fernandez-Figueras MT, Carrato C, Saenz X, Puig L, Musulen E, Ferrandiz C, et al. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29:991-7.
- [11] FDA. Libtayo (cemiplimab-rwlc) full prescribing information. Available at: (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761097s000lbl.pdf) Access date: 15 July 2019.
- [12] European Medicines Agency. Libtayo. Summary of product characteristics. Available at: (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_en.pdf) Access date: 17 July 2019.
- [13] Migden MR, Rischin D, Schmuls CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379: 341-51.
- [14] Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours. Eighth edition, Oxford, UK: John Wiley and Sons; 2017.
- [15] Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meyer LR, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eighth edition, Chicago, USA: Springer Nature, Springer International Publishing AG; 2017.
- [16] Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016; 152:419-28.
- [17] Que SKT, Zwald FO, Schmuls CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol* 2018;78: 237-47.
- [18] Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol* 2017; 177:373-81.
- [19] Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001; 344:975-83.
- [20] Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012;166: 1069-80.
- [21] Goon PKC, Greenberg DC, Igali L, Levell NJ. Predicted cases of United Kingdom skin squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma in 2020 and 2025: horizon planning for National Health Service dermatology and dermatopathology. *Br J Dermatol* 2017; 176:1351-3.
- [22] Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA* 1989; 262:2097-100.

- [23] Gray DT, Suman VJ, Su WP, Clay RP, Harmsen WS, Roenigk RK. Trends in the population-based incidence of squamous cell carcinoma of the skin first diagnosed between 1984 and 1992. *Arch Dermatol* 1997; 133:735-40.
- [24] Pandeya N, Olsen CM, Whiteman DC. The incidence and multiplicity rates of keratinocyte cancers in Australia. *Med J Aust* 2017; 207:339-43.
- [25] Deady S, Sharp L, Comber H. Increasing skin cancer incidence in young, affluent, urban populations: a challenge for prevention. *Br J Dermatol* 2014;171: 324-31.
- [26] Venables ZC, Autier P, Nijsten T, Wong KF, Langan SM, Rous B, et al. Nationwide incidence of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in England. *JAMA Dermatol* 2019;155: 298-306.
- [27] Venables ZC, Nijsten T, Wong KF, Autier P, Broggio J, Deas A, et al. Epidemiology of basal and cutaneous squamous cell carcinoma in the UK 2013-15: a cohort study. *Br J Dermatol* 2019; 181:474-82.
- [28] Robsahm TE, Helsing P, Veierod MB. Cutaneous squamous cell carcinoma in Norway 1963-2011: increasing incidence and stable mortality. *Cancer Med* 2015; 4:472-80.
- [29] Umezono Y, Sato Y, Noto M, Yamada K, Noguchi N, Hasunuma N, et al. Incidence rate of cutaneous squamous cell carcinoma is rapidly increasing in Akita Prefecture: urgent alert for super-aged society. *J Dermatol* 2019; 46:259-62.
- [30] Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol* 2013;68: 957-66.
- [31] Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, Alniemi DT, Zubair AS, Olazagasti Lourido JM, et al. Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *Mayo Clin Proc* 2017;92: 890-8.
- [32] Czarnecki D. Non-melanoma skin cancer mortality rising in susceptible Australians. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: e286-7.
- [33] Andersson EM, Paoli J, Wastensson G. Incidence of cutaneous squamous cell carcinoma in coastal and inland areas of Western Sweden. *Cancer Epidemiol* 2011;35: e69-74.
- [34] Carucci JA. Press for an underestimated nemesis. *JAMA Dermatol* 2013;149: 1147-8.
- [35] Garrett GL, Blanc PD, Boscardin J, Lloyd AA, Ahmed RL, Anthony T, et al. Incidence of and risk factors for skin cancer in organ transplant recipients in the US. *JAMA Dermatol* 2017; 153:296-303.
- [36] Brewer JD, Shanafelt TD, Khezri F, Sosa Seda IM, Zubair AS, Baum CL, et al. Increased incidence and recurrence rates of non-melanoma skin cancer in patients with non-Hodgkin lymphoma: a Rochester Epidemiology Project population-based study in Minnesota. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72:302-9.
- [37] Omland SH, Ahlstrom MG, Gerstoft J, Pedersen G, Mohey R, Pedersen C, et al. Risk of skin cancer in patients with HIV: a Danish nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79:689-95.
- [38] Wu PA, Stern RS, Huang V, Liu KX, Chen CA, Tzachanis D, et al. Reduced-intensity conditioning regimens, prior chronic lymphocytic leukemia, and graft-versus-host disease are associated with higher rates of skin cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Invest Dermatol* 2019; 139:591-9.
- [39] Omland SH, Gniadecki R, Haedersdal M, Helweg-Larsen J, Omland LH. Skin cancer risk in hematopoietic stem-cell trans-plant recipients compared with background population and renal transplant recipients: a population-based cohort study. *JAMA Dermatol* 2016; 152:177-83.
- [40] Asgari MM, Ray GT, Quesenberry Jr. CP, Katz KA, Silverberg MJ. Association of multiple primary skin cancers with human immunodeficiency virus infection, CD4 count, and viral load. *JAMA Dermatol* 2017; 153:892-6.
- [41] Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol* 2012; 106:811-5.
- [42] Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 2013; 149:541-7.
- [43] Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, Trilling B, Wehner- Caroli J, Rocken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008; 9:713-20.
- [44] Nelson TG, Ashton RE. Low incidence of metastasis and recurrence from cutaneous squamous cell carcinoma found in a UK population: do we need to adjust our thinking on this rare but potentially fatal event? *J Surg Oncol* 2017; 116:783-8.
- [45] Dessinioti C, Pitoulis M, Stratigos AJ. Epidemiology of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36: 39-50.

- [46] Eisemann N, Jansen L, Castro FA, Chen T, Eberle A, Nennecke A, et al. Survival with non-melanoma skin cancer in Germany. *Br J Dermatol* 2016; 174:778-85.
- [47] Tokez S, Wakkee M, Kan W, Venables ZC, Mooyaart AL, Louwman M, et al. Cumulative incidence and disease-specific survival of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a nationwide cancer registry study. *J Am Acad Dermatol* 2022; 86:331-8.
- [48] Manyam BV, Garsa AA, Chin RI, Reddy CA, Gastman B, Thorstad W, et al. A multi-institutional comparison of outcomes of immunosuppressed and immunocompetent patients treated with surgery and radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2017; 123:2054-60.
- [49] Rabinovics N, Mizrahi A, Hadar T, Ad-El D, Feinmesser R, Guttman D, et al. Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head Neck* 2014; 36:181-6.
- [50] Dessinioti C, Platsidaki E, Stratigos AJ. A sensitivity meta-analysis of disease-specific death in localized cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatology* 2022; 238:1026-35.
- [51] Sahovaler A, Krishnan RJ, Yeh DH, Zhou Q, Palma D, Fung K, et al. Outcomes of cutaneous squamous cell carcinoma in the head and neck region with regional lymph node metastasis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;145: 352-60.
- [52] Lam JKS, Sundaresan P, Gebiski V, Veness MJ. Immunocompromised patients with metastatic cutaneous nodal squamous cell carcinoma of the head and neck: poor outcome unrelated to the index lesion. *Head Neck* 2018;40: 985-92.
- [53] Garrett GL, Lowenstein SE, Singer JP, He SY, Arron ST. Trends of skin cancer mortality after transplantation in the US: 1987 to 2013. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75:106-12.
- [54] Mehrany K, Weenig RH, Lee KK, Pittelkow MR, Otley CC. Increased metastasis and mortality from cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:1067-71.
- [55] Velez NF, Karia PS, Vartanov AR, Davids MS, Brown JR, Schmults CD. Association of advanced leukemic stage and skin cancer tumor stage with poor skin cancer outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Dermatol* 2014;150: 280-7.
- [56] Robertson SJ, Orrin E, Lakhan MK, O'Sullivan G, Felton J, Robson A, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma in Epidermolysis Bullosa: a 28-year retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2021;101: adv00523.
- [57] Eigentler TK, Leiter U, Hafner HM, Garbe C, Rocken M, Breuninger H. Survival of patients with cutaneous squamous cell carcinoma: results of a prospective cohort study. *J Invest Dermatol* 2017; 137:2309-15.
- [58] Morris KL, Luke MC, Perna FM. Prevalence of skin cancer examination among users of indoor tanning beds. *JAMA Dermatol* 2018;154: 840-2.
- [59] Harwood CA, Arron ST, Proby CM, Asgari MM, Bouwes Bavinck JN, Green AC, et al. Organ transplantation and cutaneous squamous cell carcinoma: progress, pitfalls and priorities in immunosuppression-associated keratinocyte carcinoma. *Br J Dermatol* 2017;177: 1150-1.
- [60] Chahoud J, Semaan A, Chen Y, Cao M, Rieber AG, Rady P, et al. Association between beta-genus human papillomavirus and cutaneous squamous cell carcinoma in immunocompetent individuals—a meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016; 152:1354-64.
- [61] Conforti C, Paolini F, Venuti A, Dianzani C, Zalaudek I. The detection rate of human papillomavirus in well-differentiated squamous cell carcinoma and keratoacanthoma: is there new evidence for a viral pathogenesis of keratoacanthoma? *Br J Dermatol* 2019; 181:1309-11.
- [62] Pirie K, Beral V, Heath AK, Green J, Reeves GK, Peto R, et al. Heterogeneous relationships of squamous and basal cell carcinomas of the skin with smoking: the UK Million Women Study and meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer* 2018; 119:114-20.
- [63] Dusingize JC, Olsen CM, Pandeya NP, Subramaniam P, Thompson BS, Neale RE, et al. Cigarette smoking and the risks of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2017;137: 1700-8.
- [64] Dotto GP, Rustgi AK. Squamous cell cancers: a unified perspective on biology and genetics. *Cancer cell* 2016; 29:622-37.
- [65] Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet (London, England)* 1988;1:795-7.
- [66] Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013; 169:502-18.

- [67] Peng L, Wang Y, Hong Y, Ye X, Shi P, Zhang J, et al. Incidence and relative risk of cutaneous squamous cell carcinoma with single-agent BRAF inhibitor and dual BRAF/ MEK inhibitors in cancer patients: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8:83280-91.
- [68] Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, Nourry A, Niculescu-Duvas I, Dhomen N, et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell* 2010; 140:209-21.
- [69] Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature* 2010; 464:427-30.
- [70] Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012; 366:207-15.
- [71] Mohan SV, Chang J, Li S, Henry AS, Wood DJ, Chang AL. Increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma after vismodegib therapy for basal cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2016; 152:527-32.
- [72] Jacobsen AA, Aldahan AS, Hughes OB, Shah VV, Strasswimmer J. Hedgehog pathway inhibitor therapy for locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: a systematic review and pooled analysis of interventional studies. *JAMA Dermatol* 2016; 152:816-24.
- [73] Su KA, Habel LA, Achacoso NS, Friedman GD, Asgari MM. Photosensitizing antihypertensive drug use and risk of cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2018; 179:1088-94.
- [74] Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Holmich LR, Friis S, Pottegard A. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: a nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:673-81 e9.
- [75] Pottegard A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, Holmich LR, Friis S, Gaist D. Association of hydrochlorothiazide use and risk of malignant melanoma. *JAMA Intern Med* 2018; 178:1120-2.
- [76] de Macedo Andrade AC, Felix FA, Franca GM, Ribeiro ILA, Barboza CAG, de Castro RD, et al. Hydrochlorothiazide use is associated with the risk of cutaneous and lip squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2022; 78:919-30.
- [77] European Medicines Agency. PRAC recommendation on signals.
- [78] Schneider R, Reinau D, Stoffel S, Jick SS, Meier CR, Spoendlin J. Risk of skin cancer in new users of thiazides and thiazide-like diuretics: a cohort study using an active comparator group. *Br J Dermatol* 2021; 185:343-52.
- [79] South AP, Purdie KJ, Watt SA, Haldenby S, den Breems N, Dimon M, et al. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 2014; 134:2630-8.
- [80] Inman GJ, Wang J, Nagano A, Alexandrov LB, Purdie KJ, Taylor RG, et al. The genomic landscape of cutaneous SCC reveals drivers and a novel azathioprine associated mutational signature. *Nat Commun* 2018; 9:3667.
- [81] Chitsazadeh V, Coarfa C, Drummond JA, Nguyen T, Joseph A, Chilukuri S, et al. Cross-species identification of genomic drivers of squamous cell carcinoma development across pre-neoplastic intermediates. *Nat Commun* 2016; 7:12601.
- [82] Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, Gay L, Ali SM, Ennis R, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017; 9:34.
- [83] Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013; 500:415-21.
- [84] Kim YS, Shin S, Jung SH, Park YM, Park GS, Lee SH, et al. Genomic progression of precancerous actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2022; 142:528-538 e8.
- [85] Cammareri P, Rose AM, Vincent DF, Wang J, Nagano A, Libertini S, et al. Inactivation of TGFβ receptors in stem cells drives cutaneous squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2016; 7:12493.
- [86] Al-Rohil RN, Tarasen AJ, Carlson JA, Wang K, Johnson A, Yelensky R, et al. Evaluation of 122 advanced-stage cutaneous squamous cell carcinomas by comprehensive genomic profiling opens the door for new routes to targeted therapies. *Cancer* 2016; 122:249-57.
- [87] Chang D, Shain AH. The landscape of driver mutations in cutaneous squamous cell carcinoma. *NPJ Genom Med* 2021; 6:61.
- [88] Cho RJ, Alexandrov LB, den Breems NY, Atanasova VS, Farshchian M, Purdom E, et al. APOBEC mutation drives early-onset squamous cell carcinomas in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Sci Transl Med* 2018; 10: eaas9668.
- [89] Chahal HS, Lin Y, Ransohoff KJ, Hinds DA, Wu W, Dai HJ, et al. Genome-wide association study identifies novel susceptibility loci for cutaneous squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2016; 7:12048.
- [90] Wang W, Jorgenson E, Whittemore AS, Asgari MM. Susceptibility loci-associated cutaneous squamous cell carcinoma invasiveness. *J Invest Dermatol* 2018; 138:557-61.

- [91] Ioannidis NM, Wang W, Furlotte NA, Hinds DA, Me Research T, Bustamante CD, et al. Gene expression imputation identifies candidate genes and susceptibility loci associated with cutaneous squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2018; 9:4264.
- [92] Sordillo JE, Kraft P, Wu AC, Asgari MM. Quantifying the polygenic contribution to cutaneous squamous cell carcinoma risk. *J Invest Dermatol* 2018; 138:1507-10.
- [93] Sarin KY, Lin Y, Daneshjou R, Ziyatdinov A, Thorleifsson G, Rubin A, et al. Genome-wide meta-analysis identifies eight new susceptibility loci for cutaneous squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2020; 11:820.
- [94] Ferguson AL, Sharman AR, Allen RO, Ye T, Lee JH, Low TH, et al. High-dimensional and spatial analysis reveals immune landscape-dependent progression in cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2022; 28:4677-88.
- [95] Varki V, Ioffe OB, Bentzen SM, Heath J, Cellini A, Feliciano J, et al. PD-L1, B7-H3, and PD-1 expression in immunocompetent versus immunosuppressed patients with cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2018; 67:805-14.
- [96] Schaper K, Kother B, Hesse K, Satzger I, Gutzmer R. The pattern and clinicopathological correlates of programmed death-ligand 1 expression in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2017; 176:1354-6.
- [97] Garcia-Diez I, Hernandez-Ruiz E, Andrades E, Gimeno J, Ferrandiz-Pulido C, Yebenes M, et al. PD-L1 expression is increased in metastasizing squamous cell carcinomas and their metastases. *Am J Dermatopathol* 2018; 40:647-54.
- [98] Murphy GF, Beer TW, Cerio R, Kao GF, Nagore E, Pulitzer MP. Squamous cell carcinoma. In: Elder DM, Scolyer D, Willemze RA, R. editors. *WHO Classification of Skin Tumours*. 4th ed., France: International Agency of Research on Cancer (IARC); 2018. p. 35-44.
- [99] Savage JA, Maize Sr. JC. Keratoacanthoma clinical behavior: a systematic review. *Am J Dermatopathol* 2014; 36:422-9.
- [100] Rosendahl C, Cameron A, Argenziano G, Zalaudek I, Tschandl P, Kittler H. Dermoscopy of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Arch Dermatol* 2012; 148:1386-92.
- [101] Lallas A, Pyne J, Kyrgidis A, Andreani S, Argenziano G, Cavaller A, et al. The clinical and dermoscopic features of invasive cutaneous squamous cell carcinoma depend on the histopathological grade of differentiation. *Br J Dermatol* 2015; 172:1308-15.
- [102] Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, Bondino S, Rosendahl C, Cavicchini S, et al. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:589-97.
- [103] Rishpon A, Kim N, Scope A, Porges L, Oliviero MC, Braun RP, et al. Reflectance confocal microscopy criteria for squamous cell carcinomas and actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2009; 145:766-72.
- [104] Manfredini M, Longo C, Ferrari B, Piana S, Benati E, Casari A, et al. Dermoscopic and reflectance confocal microscopy features of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31:1828-33.
- [105] Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, Saleh D, Bayliss SE, Takwoingi Y, et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing keratinocyte skin cancers in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD013191.
- [106] Boone MA, Marneffe A, Suppa M, Miyamoto M, Alarcon I, Hofmann-Wellenhof R, et al. High-definition optical coherence tomography algorithm for the discrimination of actinic keratosis from normal skin and from squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29:1606-15.
- [107] Themstrup L, Pellacani G, Welzel J, Holmes J, Jemec GBE, Ulrich M. In vivo microvascular imaging of cutaneous actinic keratosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma using dynamic optical coherence tomography. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31:1655-62.
- [108] Ferrante di Ruffano L, Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, Bayliss SE, Davenport C, et al. Optical coherence tomography for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD013189.
- [109] Cheng JY, Li FY, Ko CJ, Colegio OR. Cutaneous squamous cell carcinomas in solid organ transplant recipients compared with immunocompetent patients. *JAMA Dermatol* 2018; 154:60-6.
- [110] Kallini JR, Hamed N, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. *Int J Dermatol* 2015; 54:130-40.
- [111] Beer TW, Shepherd P, Theaker JM. Ber EP4 and epithelial membrane antigen aid distinction of basal cell, squamous cell and basosquamous carcinomas of the skin. *Histopathology* 2000; 37:218-23.
- [112] Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzschuh J, Horny HP. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer* 1997; 79:915-9.

- [113] Califano JA, Lydiatt WM, Nehal K, O'Sullivan B, Schmults C, Seethala RR, et al. Cutaneous carcinoma of the head and neck. In: Amin MB, Edge S, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eighth edition, Chicago, IL: Springer; 2017. p. 171-81.
- [114] Carter JB, Johnson MM, Chua TL, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an 11-year cohort study. *JAMA Dermatol* 2013; 149:35-41.
- [115] Haug K, Breuninger H, Metzler G, Eigentler T, Eichner M, Hafner HM, et al. Prognostic impact of perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma: results of a prospective study of 1399 tumors. *J Invest Dermatol* 2020; 140:1968-75.
- [116] Kofler K, Breuninger H, Eigentler T, Kofler L, Schaefer V, Blumenstock G, et al. Local tumor infiltration and locoregional recurrence in desmoplastic cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2022; 48:283-9.
- [117] Dessinioti C, Stratigos AJ. Recent advances in the diagnosis and management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)* 2022; 14:3556.
- [118] Quaedyvlieg PJ, Creytens DH, Epping GG, Peutz-Kootstra CJ, Nieman FH, Thissen MR, et al. Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips. *Histopathology* 2006; 49:256-64.
- [119] Saito Y, Fujikawa H, Takatsuka S, Abe R, Takenouchi T. Risk factors for lymph node metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma: a long-term retrospective study of Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 2021; 26: 606-12.
- [120] Tokez S, Venables ZC, Hollestein LM, Qi H, Bramer EM, Rentroia-Pacheco B, et al. Risk factors for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: refinement and replication based on two nationwide nested case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87:64-71.
- [121] Kofler K, Helmut B, Thomas E, Lukas K, Viola S, Gunnar B, et al. Local tumor infiltration and locoregional recurrence in desmoplastic cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2022; 48:283-9.
- [122] Eigentler TK, Dietz K, Leiter U, Hafner HM, Breuninger H. What causes the death of patients with cutaneous squamous cell carcinoma? A prospective analysis in 1400 patients. *Eur J Cancer* 2022; 172:182-90.
- [123] Stefanovic N, Fitzmaurice CJ, Ormond P, Irvine AD, Barry RB. Risk factors for distant metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2022; 187:435-6.
- [124] Dessinioti C, Stratigos AJ. Overview of guideline recommendations for the management of high-risk and advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36(Suppl 1):11-8.
- [125] O'Connor DM, Murad F, Danesh MJ, Butler W, Smile TD, Ilori EO, et al. Immune status does not independently influence cutaneous squamous cell carcinoma metastasis and death when stratified by tumor stage: a dual center retrospective cohort analysis of primary N0 disease. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87:1295-302.
- [126] Marrazzo G, Zitelli JA, Brodland D. Clinical outcomes in high-risk squamous cell carcinoma patients treated with Mohs micrographic surgery alone. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:633-8.
- [127] Wysong A, Newman JG, Covington KR, Kurley SJ, Ibrahim SF, Farberg AS, et al. Validation of a 40-gene expression profile test to predict metastatic risk in localized high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84:361-9.
- [128] Ibrahim SF, Kasprzak JM, Hall MA, Fitzgerald AL, Siegel JJ, Kurley SJ, et al. Enhanced metastatic risk assessment in cutaneous squamous cell carcinoma with the 40-gene expression profile test. *Future Oncol (London, England)* 2022;18:833-47.
- [129] Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg* 2002; 28:268-73.
- [130] Petter G, Haustein UF. Squamous cell carcinoma of the skin- histopathological features and their significance for the clinical outcome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11:37-44.
- [131] Kus KJB, Murad F, Smile TD, Chang M, Ashrafzadeh S, Zhou G, et al. Higher metastasis and death rates in cutaneous squamous cell carcinomas with lymphovascular invasion. *J Am Acad Dermatol* 2022; 86:766-73.
- [132] Karia PS, Morgan FC, Ruiz ES, Schmults CD. Clinical and incidental perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and pooled analysis of outcomes data. *JAMA Dermatol* 2017; 153:781-8.

- [133] Russell E, Udkoff J, Knackstedt T. Squamous cell carcinoma with bone invasion: a systematic review and pooled survival analysis. *Dermatol Surg* 2022; 48:1025-8.
- [134] Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, Hwang WT, Gelfand JM, Whalen FM, et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol* 2013; 149:402-10.
- [135] Breuninger H, Brantsch K, Eigentler T, Hafner HM. Comparison and evaluation of the current staging of cutaneous carcinomas. *J Ger Soc Dermatol: JDDG* 2012; 10:579-86.
- [136] Forest VI, Clark JJ, Veness MJ, Milross C. N1S3: a revised staging system for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma with lymph node metastases: results of two Australian. 2010; 116:1298-304.
- [137] Oddone N, Morgan GJ, Palme CE, Perera L, Shannon J, Wong E, et al. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the Immunosuppression, treatment, extranodal spread, and margin status (ITEM) prognostic score to predict outcome and the need to improve survival. *Cancer* 2009; 115:1883-91.
- [138] Ruiz ES, Karia PS, Besaw R, Schmultz CD. Performance of the American joint committee on cancer staging manual, 8th edition versus the Brigham and women's hospital tumor classification system for cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2019; 155:819-25.
- [139] Conde-Ferreiros A, Corchete LA, Puebla-Tornero L, Corchado-Cobos R, Garcia-Sancha N, Roman-Curto C, et al. Definition of prognostic subgroups in the T3 stage of the eighth edition of the American joint committee on cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: tentative T3 stage subclassification. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85:1168-77.
- [140] Venables ZC, Tokez S, Hollestein LM, Mooyaart AL, van den Bos RR, Rous B, et al. Validation of four cutaneous squamous cell carcinoma staging systems using nationwide data. *Br J Dermatol* 2022; 186:835-42.
- [141] Roscher I, Falk RS, Vos L, Clausen OPF, Helsing P, Gjersvik P, et al. Validating four staging systems for cutaneous squamous cell carcinoma using population-based data: a nested case-control study. *JAMA Dermatol* 2018; 154:428-34.
- [142] Ebrahimi A, Luk PP, Low H, McDowell L, Magarey MJR, Smith PN, et al. A critical analysis of the 8th edition TNM staging for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma with lymph node metastases and comparison to N1S3 stage and ITEM risk score: a multicenter study. *J Surg Oncol* 2021; 123:1531-9.
- [143] Ebrahimi A, Gupta R, Luk P, Low TH, McDowell L, Magarey MJR, et al. Number of nodal metastases and the American joint committee on cancer staging of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: a multicenter study. *Oral Oncol* 2020; 111:104855.
- [144] Smile TD, Ruiz ES, Kus KJB, Murad F, Wei W, Xiong DD, et al. Implications of satellitosis or in-transit metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma: a prognostic omission in cancer staging systems. *JAMA Dermatol* 2022; 158:390-4.
- [145] Maubec E. Update of the management of cutaneous squamous-cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2020;100: adv00143.
- [146] Fox M, Brown M, Golda N, Goldberg D, Miller C, Pugliano-Mauro M, et al. Nodal staging of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81:548-57.
- [147] Gurney B, Newlands C. Management of regional metastatic disease in head and neck cutaneous malignancy. 1. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52:294-300.
- [148] de Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, Casselman JW, Kremer B, van Engelshoven JM, et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol* 2007; 64:266-72.
- [149] Land R, Herod J, Moskovic E, King M, Sohaib SA, Trott P, et al. Routine computerized tomography scanning, groin ultrasound with or without fine needle aspiration cytology in the surgical management of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:312-7.
- [150] Maher JM, Schmultz CD, Murad F, Karia PS, Benson CB, Ruiz ES. Detection of subclinical disease with baseline and surveillance imaging in high-risk cutaneous squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:920-6.
- [151] Tokez S, Koekelkoren FHJ, Baatenburg de Jong RJ, Grunhagen DJ, Mooyaart AL, Nijsten T, et al. Assessment of the diagnostic accuracy of baseline clinical examination and ultrasonographic imaging for the detection of lymph node metastasis in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *JAMA Dermatol* 2022; 158:151-9.

- [152] Humphreys TR, Shah K, Wysong A, Lexa F, MacFarlane D. The role of imaging in the management of patients with non-melanoma skin cancer: when is imaging necessary? *J Am Acad Dermatol* 2017; 76:591-607.
- [153] Williams LS, Mancuso AA, Mendenhall WM. Perineural spread of cutaneous squamous and basal cell carcinoma: CT and MR detection and its impact on patient management and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:1061-9.
- [154] MacFarlane D, Shah K, Wysong A, Wortsman X, Humphreys TR. The role of imaging in the management of patients with non-melanoma skin cancer: diagnostic modalities and applications. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76:579-88.
- [155] Ruiz ES, Karia PS, Morgan FC, Schmults CD. The positive impact of radiologic imaging on high-stage cutaneous squamous cell carcinoma management. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76:217-25.
- [156] Warren TA, Panizza B, Porceddu SV, Gandhi M, Patel P, Wood M, et al. Outcomes after surgery and postoperative radiotherapy for perineural spread of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016; 38:824-31.
- [157] Gandhi MR, Panizza B, Kennedy D. Detecting and defining the anatomic extent of large nerve perineural spread of malignancy: comparing 'targeted' MRI with the histologic findings following surgery. *Head Neck* 2011; 33:469-75.
- [158] Panizza B, Solares CA, Redmond M, Parmar P, O'Rourke P. Surgical resection for clinical perineural invasion from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2012; 34:1622-7.
- [159] Tejera-Vaquerizo A, Garcia-Doval I, Llombart B, Canueto J, Martorell-Calatayud A, Descalzo-Gallego MA, et al. Systematic review of the prevalence of nodal metastases and the prognostic utility of sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol* 2018; 45:781-90.
- [160] Navarrete-Dechent C, Veness MJ, Droppelmann N, Uribe P. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: a literature review. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:127-37.
- [161] Sahn RE, Lang PG. Sentinel lymph node biopsy for high-risk non-melanoma skin cancers. *Dermatol Surg* 2007; 33:786-92.
- [162] Krediet JT, Beyer M, Lenz K, Ulrich C, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, et al. Sentinel lymph node biopsy and risk factors for predicting metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2015; 172:1029-36.
- [163] Gore SM, Shaw D, Martin RC, Kelder W, Roth K, Uren R, et al. Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2016;38(Suppl 1):E884-9.
- [164] Fukushima S, Masuguchi S, Igata T, Harada M, Aoi J, Miyashita A, et al. Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol* 2014; 41:539-41.
- [165] Reschly MJ, Messina JL, Zaulyanov LL, Cruse W, Fenske NA. Utility of sentinel lymphadenectomy in the management of patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003; 29:135-40.
- [166] Schmitt AR, Brewer JD, Bordeaux JS, Baum CL. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of American joint committee on cancer criteria and a proposed alternative system. *JAMA Dermatol* 2014; 150:19-24.
- [167] Kofler L, Kofler K, Schulz C, Breuninger H, Hafner HM. Sentinel lymph node biopsy for high-thickness cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol Res* 2021; 313:119-26.
- [168] Quinn PL, Oliver JB, Mahmoud OM, Chokshi RJ. Cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *J Surg Res* 2019; 241:15-23.
- [169] Costantino A, Canali L, Festa BM, Spriano G, Mercante G, De Virgilio A. Sentinel lymph node biopsy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2022; 44:2288-300.
- [170] Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg* 2006; 32:1309-21.
- [171] Renzi C, Caggiati A, Mannooranparampil TJ, Passarelli F, Tartaglione G, Pennasilico GM, et al. Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: case series and review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:364-9.
- [172] Allen JE, Stolle LB. Utility of sentinel node biopsy in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41:197-200.

- [173] Lhote R, Lambert J, Lejeune J, Gottlieb J, Badaoui A, Battistella M, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma series of 37 cases and systematic review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2018; 98:671-6.
- [174] Saraiya M, Glanz K, Briss PA, Nichols P, White C, Das D, et al. Interventions to prevent skin cancer by reducing exposure to ultraviolet radiation: a systematic review. *Am J Prev Med* 2004; 27:422-66.
- [175] Jackson KM, Aiken LS. Evaluation of a multicomponent appearance-based sun-protective intervention for young women: uncovering the mechanisms of program efficacy. *Health Psychol* 2006; 25:34-46.
- [176] Gordon LG, Rowell D. Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: a systematic review. *Eur J Cancer Prev* 2015; 24:141-9.
- [177] Henrikson NB, Morrison CC, Blasi PR, Nguyen M, Shibuya KC, Patnode CD. Behavioral counseling for skin cancer prevention: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2018; 319:1143-57.
- [178] Sandhu PK, Elder R, Patel M, Saraiya M, Holman DM, Perna F, et al. Community-wide interventions to prevent skin cancer: two community guide systematic reviews. *Am J Prev Med* 2016; 51:531-9.
- [179] Glanz K, Steffen AD, Schoenfeld E, Tappe KA. Randomized trial of tailored skin cancer prevention for children: the Project SCAPE family study. *J Health Commun* 2013; 18:1368-83.
- [180] Youl PH, Soyer HP, Baade PD, Marshall AL, Finch L, Janda M. Can skin cancer prevention and early detection be improved via mobile phone text messaging? A randomised, attention control trial. *Prev Med* 2015; 71:50-6.
- [181] Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 1999;354:723-9.
- [182] van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N, Logan V, Green AC. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:2546-8.
- [183] Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993; 329:1147-51.
- [184] Ulrich C, Jurgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol* 2009;161(Suppl 3):78-84.
- [185] Silva ESD, Tavares R, Paulitsch FDS, Zhang L. Use of sunscreen and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Dermatol* 2018; 28:186-201.
- [186] Rueegg CS, Stenehjem JS, Egger M, Ghiasvand R, Cho E, Lund E, et al. Challenges in assessing the sunscreen-melanoma association. *Int J Cancer* 2019; 144:2651-68.
- [187] Diepgen TL. New developments in occupational dermatology. *J Ger Soc Dermatol: JDDG* 2016; 14:875-89.
- [188] International Commission on Non-Ionizing Radiation P. ICNIRP statement-protection of workers against ultraviolet radiation. *Health Phys* 2010; 99:66-87.
- [189] Kim C, Cheng J, Colegio OR. Cutaneous squamous cell carcinomas in solid organ transplant recipients: emerging strategies for surveillance, staging, and treatment. *Semin Oncol* 2016; 43:390-4.
- [190] Harwood CA, Mesher D, McGregor JM, Mitchell L, Leedham-Green M, Raftery M, et al. A surveillance model for skin cancer in organ transplant recipients: a 22-year prospective study in an ethnically diverse population. *Am J Transplant* 2013; 13:119-29.
- [191] Crane LA, Deas A, Mokrohisky ST, Ehram G, Jones RH, Dellavalle R, et al. A randomized intervention study of sun protection promotion in well-child care. *Prev Med* 2006; 42:162-70.
- [192] Glasser A, Shaheen M, Glenn BA, Bastani R. The sun sense study: an intervention to improve sun protection in children. *Am J Health Behav* 2010; 34:500-10.
- [193] Norman GJ, Adams MA, Calfas KJ, Covin J, Sallis JF, Rossi JS, et al. A randomized trial of a multicomponent intervention for adolescent sun protection behaviors. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161:146-52.
- [194] Montague M, Borland R, Sinclair C. Slip! Slop! Slap! and SunSmart, 1980-2000: skin cancer control and 20 years of population-based campaigning. *Health Educ Behav* 2001; 28:290-305.
- [195] Aulbert W, Parpart C, Schulz-Hornbostel R, Hinrichs B, Kruger-Corcoran D, Stockfleth E. Certification of sun protection practices in a German child day-care centre improves children's sun protection—the 'SunPass' pilot study. *Br J Dermatol* 2009;161(Suppl 3):5-12.

- [196] Hewitt M, Denman S, Hayes L, Pearson J, Wallbanks C. Evaluation of 'Sun-safe': a health education resource for primary schools. *Health Educ Res* 2001; 16:623-33.
- [197] Miller DR, Geller AC, Wood MC, Lew RA, Koh HK. The Falmouth Safe Skin Project: evaluation of a community pro-gram to promote sun protection in youth. *Health Educ Behav* 1999; 26:369-84.
- [198] Nemer KM, Council ML. Topical and systemic modalities for chemoprevention of non-melanoma skin cancer. *Dermatol Clin* 2019; 37:287-95.
- [199] Kadakia KC, Barton DL, Loprinzi CL, Sloan JA, Otley CC, Diekmann BB, et al. Randomized controlled trial of acitretin versus placebo in patients at high-risk for basal cell or squamous cell carcinoma of the skin (North Central Cancer Treatment Group Study 969251). *Cancer* 2012; 118:2128-37.
- [200] Nijsten TE, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:644-50.
- [201] Anforth R, Blumetti TC, Clements A, Kefford R, Long GV, Fernandez-Penas P. Systemic retinoids for the chemoprevention of cutaneous squamous cell carcinoma and verrucal keratosis in a cohort of patients on BRAF inhibitors. *Br J Dermatol* 2013; 169:1310-3.
- [202] Harwood CA, Leedham-Green M, Leigh IM, Proby CM. Low-dose retinoids in the prevention of cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients: a 16-year retrospective study. *Arch Dermatol* 2005; 141:456-64.
- [203] Chen K, Craig JC, Shumack S. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2005; 152:518-23.
- [204] Damian DL, Patterson CR, Stapelberg M, Park J, Barnetson RS, Halliday GM. UV radiation-induced immunosuppression is greater in men and prevented by topical nicotinamide. *J Invest Dermatol* 2008; 128:447-54.
- [205] Mainville L, Smilga AS, Fortin PR. Effect of nicotinamide in skin cancer and actinic keratoses chemoprophylaxis, and ad-verse effects related to nicotinamide: a systematic review and meta-analysis. *J Cutan Med Surg* 2022; 26:297-308.
- [206] Chen AC, Martin AJ, Choy B, Fernandez-Penas P, Dalziel RA, McKenzie CA, et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med* 2015; 373:1618-26.
- [207] Muranushi C, Olsen CM, Pandeya N, Green AC. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs can prevent cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2015; 135:975-83.
- [208] Reinau D, Surber C, Jick SS, Meier CR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of non-melanoma skin cancer. *Int J Cancer* 2015; 137:144-53.
- [209] Pandeya N, Olsen CM, Thompson BS, Dusingize JC, Neale RE, Green AC, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drug use and keratinocyte cancers: a large population-based cohort study of skin cancer in Australia. *Br J Dermatol* 2019; 181:749-60.
- [210] Tang JY, Fu T, Leblanc E, Manson JE, Feldman D, Linos E, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of non-melanoma and melanoma skin cancer: post hoc analyses of the women's health initiative randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:3078-84.
- [211] Passarelli MN, Karagas MR, Mott LA, Rees JR, Barry EL, Baron JA. Risk of keratinocyte carcinomas with vitamin D and calcium supplementation: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2020; 112:1532-9.
- [212] Weinstock MA, Thwin SS, Siegel JA, Marcolivio K, Means AD, Leader NF, et al. Chemoprevention of basal and squamous cell carcinoma with a single course of fluorouracil, 5%, cream: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2018; 154:167-74.
- [213] Rosenberg AR, Tabacchi M, Ngo KH, Wallendorf M, Rosman IS, Cornelius LA, et al. Skin cancer precursor immunotherapy for squamous cell carcinoma prevention. *JCI Insight* 2019; 4: e125476.
- [214] Weinstock MA, Bingham SF, Digiovanna JJ, Rizzo AE, Marcolivio K, Hall R, et al. Tretinoin and the prevention of keratinocyte carcinoma (Basal and squamous cell carcinoma of the skin): a veterans affairs randomized chemoprevention trial. *J Invest Dermatol* 2012; 132:1583-90.
- [215] Chan AW, Fung K, Austin PC, Kim SJ, Singer LG, Baxter NN, et al. Improved keratinocyte carcinoma outcomes with annual dermatology assessment after solid organ transplantation: population-based cohort study. *Am J Transplant* 2019; 19:522-31.
- [216] Christenson LJ, Geusau A, Ferrandiz C, Brown CD, Ulrich C, Stockfleth E, et al. Specialty clinics for the dermatologic care of solid-organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004; 30:598-603.

- [217] Ismail F, Mitchell L, Casabonne D, Gulati A, Newton R, Proby CM, et al. Specialist dermatology clinics for organ transplant recipients significantly improve compliance with photoprotection and levels of skin cancer awareness. *Br J Dermatol* 2006; 155:916-25.
- [218] Papier K, Gordon LG, Khosrotehrani K, Isbel N, Campbell S, Griffin A, et al. Increase in preventive behaviour by organ transplant recipients after sun protection information in a skin cancer surveillance clinic. *Br J Dermatol* 2018; 179:1195-6.
- [219] Hartman RI, Green AC, Gordon LG, Skin T, Allograft Recipients S. Sun protection among organ transplant recipients after participation in a skin cancer research study. *JAMA Dermatol* 2018; 154:842-4.
- [220] Chung EYM, Palmer SC, Strippoli GFM. Interventions to prevent non-melanoma skin cancers in recipients of a solid organ transplant: systematic review of randomized controlled trials. *Transplantation* 2019; 103:1206-15.
- [221] James LJ, Saglimbene V, Wong G, Tong A, Luu LDW, Craig J, et al. Behavioural and pharmaceutical interventions for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2020;10: e 029265.
- [222] Massey PR, Schmults CD, Li SJ, Arron ST, Asgari MM, Bouwes Bavinck JN, et al. Consensus-based recommendations on the prevention of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients: a Delphi consensus statement. *JAMA Dermatol* 2021; 157:1219-26.
- [223] Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3): S1-155.
- [224] Stasko T, Brown MD, Carucci JA, Euvrard S, Johnson TM, Sengelmann RD, et al. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004; 30:642-50.
- [225] Reichrath J. Dermatologic management, sun avoidance and vitamin D status in organ transplant recipients (OTR). *J Photochem Photobiol B* 2010; 101:150-9.
- [226] Transplantation EGoR. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: long-term management of the transplant recipient. IV.3.1 Long-term immunosuppression. Late steroid or cyclosporine withdrawal. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 4):19-20.
- [227] Basset Seguin N, Malvey J, Nadal F, Creancier L, Raully-Lestienne I, Beauchamp R, et al. Risk behaviour and patient preferences for an improved non-melanoma skin cancer prevention modality for organ-transplanted patients: a European, multi-country, online patient community study. *Eur J Dermatol* 2019; 29:518-23.
- [228] Kentley J, Allawh R, Rao S, Doyle A, Ahmad A, Nadhan K, et al. The burden of cutaneous disease in solid organ transplant recipients of color. *Am J Transplant* 2021; 21:1215-26.
- [229] Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ, Tegzess AM, Hermans J, ter Schegget J, et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1995;13(8):1933.
- [230] George R, Weightman W, Russ GR, Bannister KM, Mathew TH. Acitretin for chemoprevention of non-melanoma skin cancers in renal transplant recipients. *Aust J Dermatol* 2002; 43:269-73.
- [231] de Sevaux RG, Smit JV, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ. Acitretin treatment of premalignant and malignant skin disorders in renal transplant recipients: clinical effects of a randomized trial comparing two doses of acitretin. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:407-12.
- [232] Badri O, Schmults CD, Karia PS, Ruiz ES. Efficacy and cost analysis for acitretin for basal and squamous cell carcinoma prophylaxis in renal transplant recipients. *Dermatol Surg* 2021; 47:125-6.
- [233] Martinez JC, Otley CC, Euvrard S, Arpey CJ, Stasko T, International Transplant-Skin Cancer C. Complications of systemic retinoid therapy in organ transplant recipients with squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2004; 30:662-6.
- [234] Otley CC, Stasko T, Tope WD, Lebwohl M. Chemoprevention of non-melanoma skin cancer with systemic retinoids: practical dosing and management of adverse effects. *Dermatol Surg* 2006; 32:562-8.
- [235] Hoegler KM, Khachemoune A. Is the first-line systemic chemoprevention of non-melanoma skin cancer nicotinamide or acitretin? *Int J Dermatol* 2021; 60:749-50.
- [236] Otley CC, Berg D, Ulrich C, Stasko T, Murphy GM, Salasche SJ, et al. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: expert consensus survey. *Br J Dermatol* 2006; 154:395-400.
- [237] Chen AC, Martin AJ, Dalziel RA, McKenzie CA, Lowe PM, Eris JM, et al. A phase II randomized controlled trial of nicotinamide for skin cancer chemoprevention in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2016; 175:1073-5.

- [238] Drago F, Ciccarese G, Cogorno L, Calvi C, Marsano LA, Parodi A. Prevention of non-melanoma skin cancers with nicotinamide in transplant recipients: a case-control study. *Eur J Dermatol* 2017; 27:382-5.
- [239] Allen NC, Martin AJ, Snaidr VA, Eggins R, Chong AH, Fernandez-Penas P, et al. Nicotinamide for skin-cancer chemoprevention in transplant recipients. *N Engl J Med* 2023; 388:804-12.
- [240] Saif MW, Katirtzoglou NA, Syrigos KN. Capecitabine: an overview of the side-effects and their management. *Anticancer Drugs* 2008; 19:447-64.
- [241] Jirakulaporn T, Endrizzi B, Lindgren B, Mathew J, Lee PK, Dudek AZ. Capecitabine for skin cancer prevention in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2011; 25:541-8.
- [242] Endrizzi B, Ahmed RL, Ray T, Dudek A, Lee P. Capecitabine to reduce non-melanoma skin carcinoma burden in solid organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2013; 39:634-45.
- [243] Schauder DM, Kim J, Nijhawan RI. Evaluation of the use of capecitabine for the treatment and prevention of actinic keratoses, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma: a systematic review. *JAMA Dermatol* 2020; 156:1117-24.
- [244] Cornejo CM, Jambusaria-Pahlajani A, Willenbrink TJ, Schmults CD, Arron ST, Ruiz ES. Field cancerization: treatment. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:719-30.
- [245] Blomberg M, He SY, Harwood C, Arron ST, Demehri S, Green A, et al. Research gaps in the management and prevention of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Br J Dermatol* 2017; 177:1225-33.
- [246] Coghill AE, Johnson LG, Berg D, Resler AJ, Leca N, Madeleine MM. Immunosuppressive medications and squamous cell skin carcinoma: nested case-control study within the skin cancer after organ transplant (SCOT) cohort. *Am J Transplant* 2016; 16:565-73.
- [247] Vos M, Plasmeijer EI, van Bommel BC, van der Bij W, Klaver NS, Erasmus ME, et al. Azathioprine to mycophenolate mofetil transition and risk of squamous cell carcinoma after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37:853-9.
- [248] Wang M, Mittal A, Colegio OR. Belatacept reduces skin cancer risk in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:996-8.
- [249] Salgo R, Gossmann J, Schofer H, Kachel HG, Kuck J, Geiger H, et al. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-)malignancies and non-melanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant* 2010; 10:1385-93.
- [250] Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012; 367:329-39.
- [251] Hoogendijk-van den Akker JM, Harden PN, Hoitsma AJ, Proby CM, Wolterbeek R, Bouwes Bavinck JN, et al. Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *J Clin Oncol* 2013; 31:1317-23.
- [252] Campbell SB, Walker R, Tai SS, Jiang Q, Russ GR. Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for non-melanoma skin cancer. *Am J Transplant* 2012; 12:1146-56.
- [253] Asgari MM, Arron ST, Warton EM, Quesenberry Jr. CP, Weisshaar D. Sirolimus use and risk of cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) in solid organ transplant recipients (SOTRs). *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:444-50.
- [254] Phan K, Moloney FJ, Hogarty DT, Lenane P, McColl D, Yazdabadi A. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors and skin cancer risk in non-renal solid organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol* 2020; 59:91-8.
- [255] Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2014;349: g6679.
- [256] Karia PS, Azzi JR, Heher EC, Hills VM, Schmults CD. Association of sirolimus use with risk for skin cancer in a mixed-organ cohort of solid-organ transplant recipients with a history of cancer. *JAMA Dermatol* 2016; 152:533-40.
- [257] Krisl JC, Doan VP. Chemotherapy and Transplantation: the role of immunosuppression in malignancy and a review of antineoplastic agents in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2017; 17:1974-91.
- [258] Bottomley MJ, Massey PR, Thuraisingham R, Doyle A, Rao S, Bibee KP, et al. Interventions after first post-transplant cutaneous squamous cell carcinoma: a proposed decision framework. *Transpl Int* 2022; 35:10880.

- [259] Acuna SA, Huang JW, Scott AL, Micic S, Daly C, Brezden-Masley C, et al. Cancer screening recommendations for solid organ transplant recipients: a systematic review of clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2017; 17:103-14.
- [260] Crow LD, Jambusaria-Pahlajani A, Chung CL, Baran DA, Lowenstein SE, Abdelmalek M, et al. Initial skin cancer screening for solid organ transplant recipients in the US: Delphi method development of expert consensus guidelines. *Transpl Int* 2019; 32:1268-76.
- [261] Jambusaria-Pahlajani A, Crow LD, Lowenstein S, Garrett GL, Melcher ML, Chan AW, et al. Predicting skin cancer in organ transplant recipients: development of the SUNTRAC screening tool using data from a multicenter cohort study. *Transpl Int* 2019; 32:1259-67.
- [262] Lowenstein SE, Garrett G, Toland AE, Jambusaria-Pahlajani A, Asgari MM, Green A, et al. Risk prediction tools for keratinocyte carcinoma after solid organ transplantation: a review of the literature. *Br J Dermatol* 2017; 177:1202-7.
- [263] Mansfield AS, Rabe KG, Slager SL, Schwager SM, Call TG, Brewer JD, et al. Skin cancer surveillance and malignancies of the skin in a community-dwelling cohort of patients with newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia. *J Oncol Pract* 2014;10: e1-4.
- [264] Ishdorj G, Beiggi S, Nugent Z, Streu E, Banerji V, Dhaliwal D, et al. Risk factors for skin cancer and solid tumors in newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia and the impact of skin surveillance on survival. *Leuk Lymphoma* 2019; 60:3204-13.
- [265] Anderson A, Ferris LK, Click B, Ramos-Rivers C, Koutroubakis IE, Hashash JG, et al. Low rates of dermatologic care and skin cancer screening among inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci* 2018; 63:2729-39.
- [266] Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, Chassagne JF, Chaussade V, Clavere P, et al. 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.

European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment – Update 2023»/«Європейська консенсусна міждисциплінарна настанова з ведення інвазивної плоскоклітинної карциноми шкіри: Частина 2. Лікування – Оновлення 2023 року

Узагальнення

З метою оновлення рекомендацій щодо лікування, підтримувальної медичної допомоги, навчання пацієнтів і подальшого спостереження за пацієнтами з інвазивною плоскоклітинною карциномою шкіри (шПКК) було створено мультидисциплінарну групу експертів з Європейської асоціації дерматоонкології (EADO), Європейського дерматологічного форуму (EDF), Європейського товариства з променевої терапії і онкології (ESTRO), Європейського союзу медичних спеціалістів (UEMS), Європейської академії дерматології і венерології (EADV) і Європейської організації з дослідження та лікування онкологічних захворювань (EORTC). Рекомендації ґрунтувалися на літературному огляді доказових даних, настановах і консенсусі експертів. Рекомендації з лікування надаються для звичайної первинної шПКК (низького ризику, високого ризику), місцевопоширеної шПКК, шПКК з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли (операбельної або неоперабельної) та шПКК з віддаленими метастазами. Для звичайної первинної шПКК терапією першої лінії є хірургічна резекція з післяопераційною оцінкою країв резекції або хірургічне втручання з мікрографічним контролем країв резекції. Забезпечення чистих країв резекції є найбільш важливим аспектом лікування для пацієнтів з шПКК, виліковною за допомогою хірургії. Щодо ад'ювантної променевої терапії для пацієнтів з локалізованою шПКК високого ризику з чистими краями резекції, існуючі на сьогоднішній день доказові дані не показали значущої користі для тих, які мають принаймні один фактор високого ризику. Променева терапія має розглядатися як первинне лікування для пацієнтів/пухлин, які не є кандидатами для хірургічного втручання. Для шПКК з підтвердженими за даними цитологічного або гістологічного дослідження метастазами в регіонарні лімфатичні вузли рекомендується лімфодисекція. Для пацієнтів з метастатичною або місцевопоширеною шПКК, які не є кандидатами для радикального хірургічного втручання або радикальної променевої терапії, засобами системного лікування першої лінії є анти-PD-1 препарати, з яких цеміплімаб був першим системним засобом для лікування шПКК пізніх стадій, схваленим Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США/Європейським агентством лікарських засобів. Засоби системного лікування другої лінії при шПКК пізніх стадій включають інгібітори рецептора епідермального фактора росту (цетуксімаб) у комбінації з хіміотерапією або променевою терапією. Рішення мультидисциплінарного консиліуму є обов'язковими для усіх пацієнтів з шПКК пізніх стадій, з врахуванням ризику токсичності, віку і ступеня ослабленості пацієнтів та наявності у них супутніх захворювань, в тому числі імуносупресії. Пацієнти мають брати участь в прийнятті інформованих рішень щодо їхнього лікування і отримувати найкращу підтримувальну терапію, що дозволить оптимізувати контроль симптомів і покращити якість життя. Частота візитів у рамках подальшого спостереження і виконання обстежень для виявлення в подальшому виникнення нових шПКК залежить від наявних факторів ризику.

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови лікарський цеміплімаб в Україні незареєстрований.

КЛЮЧОВІ СЛОВА

Плоскоклітинна карцинома шкіри; місцевопоширене захворювання; метастатичне захворювання; лікування; хірургічна резекція; променева терапія; ад'ювантна терапія; анти-PD-1 антитіла; цеміплімаб; подальше спостереження.

1. Інформація про цю настанову

Ця Європейська міждисциплінарна настанова з ведення інвазивної плоскоклітинної карциноми шкіри була написана як єдиний документ, але потім опублікована у двох окремих частинах, що разом становлять єдине ціле: Частина 1 включає визначення, інформацію щодо епідеміології, етіопатогенезу, діагностики, класифікації ризику, стадіювання та профілактики, Частина 2 містить інформацію щодо лікування, підтримувальної медичної допомоги, спілкування з пацієнтами та подальшого спостереження. Інформація про цю настанову детально наведена у документі Stratigos et al., Part 1, 2023, включно з інформацією щодо товариства, які відповідали за її підготовку, фінансування підготовки настанови, сфери застосування, цільової популяції, цілі та формулювання розділів, для кого призначена ця настанова та впродовж якого часу вона є чинною, а також використовувану методологію.

Рекомендації склалися на основі рівня доступних доказових даних найкращої якості та принципів Належної клінічної практики (GPP). У разі недоступності адекватних доказових даних з якогось питання рішення приймалося на основі консенсусу експертів. Рівні доказовості були визначені згідно з Оксфордською класифікацією [1]. У стислому викладі: рівень 1 вказує на найсильніші доказові дані, що ґрунтуються на систематичному огляді рандомізованих контрольованих досліджень або високоякісних досліджень, рівень 2 ґрунтується на рандомізованих або добре спланованих когортних дослідженнях або дослідженнях з одномоментним зрізом даних, рівень 3 ґрунтується на нерандомізованих, але належним чином спланованих дослідженнях, рівні 4 і 5 вказують на найслабші доказові дані, отримані для меншої кількості пацієнтів або низької якості. Рівень може бути знижений з огляду на якість дослідження, неточність, непрямий характер даних, через неузгодженість даних різних досліджень або через те, що абсолютний розмір ефекту є дуже малим. Рівень може бути підвищений, якщо відмічається великий або дуже великий розмір ефекту (детально див. Stratigos et al., Part 1, 2023).

Класи рекомендацій класифікувалися наступним чином:

A: Сильна рекомендація. Що означає: «необхідно», «обов'язково».

B: Рекомендація. Що означає: «слід», «рекомендується».

C: Слабка рекомендація. Що означає: «можна / можливо».

X: Не рекомендується.

0: Конкретна рекомендація ще не сформульована. Доказові дані наразі відсутні або недостатні, щоб можна було надати якусь рекомендацію на підтримку або проти відповідного твердження.

Рукописи настанови додатково переглядалися рецензентами з кожного товариства, що брало участь у підготовці настанови, які не були включені в підготовку настанови як її автори.

1.1. Процес досягнення консенсусу

Засідання авторів настанови відбувалося в Римі, Італія, 25 листопада 2022 року. Для обговорення та узгодження рекомендацій використовувався структурований процес консенсусу, з досягненням таких остаточних результатів: (1) схвалення тексту настанови і (2) показник консенсусного погодження не менше 80% для рекомендацій, що надаються у структурованих блоках та на рисунку. Голосування за рекомендації відбувалося з використанням варіантів «Погоджуюся», «Не погоджуюся» або «Утримуюся», з можливістю надання коментарів у разі незгоди / утримання. На засіданні для досягнення консенсусу були присутні 24 експерти. Останній пошук серед літературних джерел, який був виконаний 10 березня 2023 року, не обумовив ніяких змін в боксах рекомендацій; в текст було додано нові посилання на літературні джерела. Підготовка остаточного тексту документа та рекомендацій була виконана за участю усіх співавторів шляхом електронного листування впродовж першої половини 2023 року.

У порівнянні з рекомендаціями, представленими в настанові від 2020 року, у цьому оновленні зазначені нижче бокси рекомендацій були залишені без змін: Бокс 1. Хірургічна резекція первинної плоскоклітинної карциноми шкіри (шПКК), Бокс 2. Хірургічне втручання

та безпечні відступи, Бокс 3. Закриття рани, Бокс 4. Терапевтична лімфодисекція, Бокс 5. Селективна лімфодисекція, Бокс 6. Селективна дисекція шийних лімфатичних вузлів при мшПМК з метастазами в навколоушну слинну залозу, і Бокс 8. Первинна променева терапія (ПТ). Зазначені нижче бокси рекомендацій були оновлені: Бокс 7. Деструктивні методи лікування при шПМК, Бокс 9. Післяопераційна ПТ, Бокс 12. Імунотерапія при шПМК пізніх стадій, Бокс 13. Інгібітори EGFR, і Бокс 14. Подальше спостереження. Були додані такі нові бокси: Бокс 10. Ад'ювантна ПТ при резектованій шПМК з метастазами у лімфатичні вузли, і Бокс 11. Ад'ювантна ПТ при шПМК високого ризику.

Підсумковий бокс рекомендацій з орієнтованими на клінічну практику твердженнями наведений в кінці цієї статті.

1.2. Обмеження відповідальності

Медицина знаходиться у процесі постійного розвитку. Це означає, що усі твердження, особливо ті, що стосуються діагностичних та лікувальних процедур, можуть відображати лише ті наукові знання, що були доступні на час видання цієї настанови. Автори настанови з максимальною ретельністю формували рекомендації щодо лікування та вибору лікарських засобів та їх дозування. Тим не менш, користувачів закликають звертатися про всяк випадок з інформацією, наведеною в інструкціях для медичного застосування відповідних лікарських засобів, та з експертною інформацією, що надається виробниками, та у разі виникнення будь-яких сумнівів консультуватися зі спеціалістами. Враховуючи суспільну значущість цього документа, про усі невідповідності, що можуть бути значущими, необхідно повідомляти редакторам Програми розробки настанов з онкології (GPO). Проте користувач несе власну відповідальність за усі діагностичні та лікувальні підходи, лікарські засоби та дози. У цій настанові не зазначаються зареєстровані торгові марки (захищені назви продуктів). Проте за відсутності відповідних вказівок не можна вважати, що назви цих продуктів є незахищеними.

Ця публікація є захищеною авторськими правами в усіх її частинах. Будь-яке використання, що не відповідає положенням законодавству про авторські права, без письмового дозволу GPO Європейської асоціації дерматоонкології (EADO) заборонене і переслідується згідно з законом. Жодна частина цієї публікації не може бути відтворена жодним способом без письмового дозволу GPO. Це, зокрема, стосується копіювання, перекладів, запису на мікроплівку та зберігання, внесення та використання в електронних системах, внутрішніх мережах зв'язку та Інтернеті.

2. Загальні міркування щодо лікування шПМК

Первинним підходом до лікування шПМК є хірургічне втручання, що має на меті клінічну та мікроскопічну елімінацію пухлини (R0-операція). Додатковими цілями лікування є збереження функції та задовільний косметичний результат. Забезпечення чистих країв резекції є найбільш важливим аспектом лікування для пацієнтів з шПМК, виліковної за допомогою хірургічного втручання. Променева терапія може розглядатися як первинний метод лікування у пацієнтів, які не є кандидатами для хірургічного втручання (наприклад, у разі пухлини, що інфільтрує суміжні тканини, наявності супутніх захворювань або відмови пацієнта від операції), або у випадках, коли радикальне хірургічне втручання є неможливим або може спотворити зовнішність пацієнта. У процесі прийняття рішення необхідно враховувати наявність дуже низького ризику розвитку у майбутньому індукованого опроміненням злоякісного захворювання у ділянці опромінення у пацієнтів молодше 60 років з шПМК [2].

Ад'ювантна терапія визначається як додаткове лікування, що призначається у вигляді системної терапії або променевої терапії після повної резекції внаслідок первинного хірургічного втручання (R0) з метою зниження ризику рецидиву. Хоча наразі продовжуються клінічні дослідження, що оцінюють потенційну користь ад'ювантної системної терапії при шПМК, на сьогоднішній день в рутинній клінічній практиці використовується лише ад'ювантна ПТ. Користь застосування ад'ювантної ПТ в ділянці ложа видалених лімфатичних вузлів була показана після лімфодисекції при шПМК з метастазами у лімфатичні вузли. Проте

доступні наразі доказові дані не показали чіткої користі застосування ад'ювантної ПТ у пацієнтів з первинними шПКК з чистими краями резекції.

Засоби системного лікування, що використовуються при шПКК пізніх стадій, включають імунотерапію антитілами, що блокують рецептори програмованої смерті 1 типу (PD-1), інгібітори рецепторів епідермального фактору росту (EGFR), хіміотерапію та електрохіміотерапію. На сьогоднішній день анти-PD-1 препарат цеміплімаб є єдиним засобом системного лікування, схваленим до застосування при шПКК в Європі. Цеміплімаб схвалений для лікування пацієнтів з метастатичною шПКК (мшПКК) або місцевопоширеною шПКК (мпшПКК), які не є кандидатами для радикального хірургічного втручання або радикальної променевої терапії.

Підхід, обраний мультидисциплінарним консилиумом, є обов'язковим для всіх пацієнтів із захворюванням на пізніх стадіях, з врахуванням ризику токсичності, віку та ступеня ослабленості пацієнтів, окрім наявності у них супутніх захворювань, в тому числі імуносупресії [3]. Систематичний огляд, виконаний Леусом та співавт. [Leus et al.], показав, що у пацієнтів похилого віку вік не обумовлював значущого впливу на результати хірургічного втручання, в тому числі на частоту виникнення рецидивів, частоту виникнення ускладнень та специфічну для основного захворювання виживаність [4]. Проте ослабленість організму може бути більш суттєвою проблемою. Ослаблені пацієнти (функціональний статус за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи на рівні 2 або більше балів) не включалися в пілотні клінічні дослідження з оцінки шПКК. Дослідження, виконані в умовах реальної клінічної практики, показують певні багатообіцяючі результати по відношенню до відповіді на лікування анти-PD-1 препаратами та їхньої токсичності в ослаблених пацієнтів з шПКК, хоча кількість таких пацієнтів, які включалися у дослідження, наразі є малою [5-7].

Усі міркування щодо лікування зважуються на основі інформованої згоди пацієнта (або уповноваженої особи, яка має законне право приймати рішення від імені пацієнта у разі відсутності у пацієнта розумової здатності приймати інформовану згоду, згідно з вимогами законодавства цієї країни) і запропонованої участі в спільному прийнятті рішень. Лікар буде інформувати пацієнта щодо перших і наступних ліній лікування на основі поточних найкращих доказових даних і настанов, пояснювати очікувану користь та ризики, враховувати побажання та пріоритети окремого пацієнта в процесі прийняття рішень.

3. Хірургічне втручання при звичайній первинній шПКК

Хірургічне видалення пухлини розглядається як основний метод лікування при первинній шПКК незалежно від віку пацієнта або анатомічної локалізації. Хірургічне лікування забезпечує високу частоту клінічної та мікроскопічної повної резекції (R0-операція).

Можуть бути запропоновані два різні підходи: (1) видалення пухлини зі стандартними безпечними відступами та післяопераційною оцінкою країв резекції (коли оцінюється лише частина дійсних країв резекції), або (2) хірургічне втручання з мікрографічним контролем (3D) з повним картографуванням країв пухлини по периметру резекції та вглибині з наступними покроковими додатковими резекціями у разі виявлення будь-яких залишків тканини пухлини у цих краях [8,9]. Часто необхідне виконання реконструктивної процедури (наприклад, закриття за допомогою клаптя тканини або трансплантата) для усунення хірургічного дефекту, обумовленого резекцією пухлини, але наполегливо рекомендується не виконувати остаточну реконструкцію до гістологічного підтвердження чистих країв [10]. Хірургічне лікування пухлин, що потребують обширних резекцій, мають виконуватися хірургами (хірургами-дерматологами, пластичними хірургами або хірургами голови і шиї), які мають достатній експертний досвід у виконанні реконструктивних процедур.

Бокс 1 Хірургічна резекція первинної шПКК.

Хірургічне лікування первинної шПКК	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації А	Як стандартне лікування має виконуватися хірургічна резекція з гістологічним контролем. Метою хірургічного втручання шПКК має бути повна резекція (R0) з гістологічним підтвердженням відсутності тканини пухлини в периферичних і глибоких краях резекції. При великих пухлинах або пухлинах голови і шиї може бути виконана панч або інцизійна біопсія для гістологічного підтвердження і планування подальшої повної резекції. У разі виявлення позитивних на залишки пухлини країв резекції має бути виконана повторна резекція в операбельних випадках.
Рівень доказовості: 2	Адаптація настанов [13,21]. Систематичний огляд [31,46]. Ретроспективне дослідження [39]. Сила консенсусу: 100%.

Бокс 2 Хірургічне втручання і безпечні відступи.

Хірургічне втручання і безпечні відступи	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації В	При шПКК низького ризику необхідно виконувати резекцію з клінічно безпечним відступом шириною 5 мм. При шПКК з факторами високого ризику необхідно виконувати резекцію з клінічно безпечним відступом шириною 6–10 мм або методом хірургічного втручання під мікрографічним контролем. Хірургічне втручання під мікрографічним контролем має розглядатися як підхід до лікування шПКК у ділянках, чутливих до порушення функції / косметичних дефектів.
Рівень доказовості: 2-3	Адаптація настанов [19-21,25,27]. Сила консенсусу: 100%.

Бокс 3 Закриття рани.

GPP	Якщо R0-резекція не підтверджена гістологічно, необхідно уникати закриття рани з переміщенням місцевих тканин (кляпями).
	Сила консенсусу: 100%.

3.1. Стандартна резекція

Стандартним лікуванням у разі інвазивної шПКК є хірургічна резекція, що включає видалення усіх видимих країв пухлини з безпечним відступом візуально здорової шкіри у суміжних ділянках, ширина якого визначається ризиком [11]. Після стандартної резекції необхідно виконати післяопераційне патологічне дослідження країв резекції з метою впевнитися у відсутності тканини пухлини в латеральних і глибоких краях пухлини і тим самим мінімізувати ризик виникнення місцевого рецидиву та метастазів [2,12,13]. У рутинному порядку гістологічна оцінка ложа видаленої пухлини виконується з використанням поперечних зрізів, при якій створюються зразки вертикальних зрізів (зрізи за методикою «нарізка хліба» для 2D-гістології), отриманих з фіксованої в формаліні та залитою парафіном тканини [9,14].

Клінічно безпечні відступи при резекції мають бути адаптовані в залежності від ймовірності субклінічного поширення та рецидиву [15], що визначається наявністю факторів високого ризику, в тому числі клінічних (діаметр пухлини >2 см, ділянки високого ризику), гістологічних (товщина >6 мм або інвазія за межами підшкірної жирової клітковини, периневральна інвазія, низький ступінь диференціювання клітин пухлини, десмоплазія) та пов'язаних з пацієнтом критеріїв (імуносупресія) (перелік критеріїв високого ризику EADO наводиться у Частині 1 цієї настанови). Наразі не проводилося жодних рандомізованих досліджень, в яких би оцінювалися оптимальні клінічно безпечні відступи для резекції. При

клінічно добре визначеній шПКК низького ризику з діаметром менше 2 см дотримання клінічно безпечного відступу шириною 4 мм забезпечувало частоту виліковування 95-97% у проспективних дослідженнях [16,17]. Тим не менш, діаметр є лише приблизним відображенням дійсного ступеня агресивності пухлини, і додаткові гістологічні характеристики можуть збільшувати ризик ураження країв, навіть при пухлинах менших розмірів [18]. У зв'язку з цим кілька національних настанов обговорюють питання дотримання відступів шириною від 4 мм до 6 мм для пухлин, у яких не відмічається характеристик, що вказують на високий ризик [2,13,19-22]. Європейська консенсусна група рекомендує дотримання клінічно безпечного відступу шириною 5 мм для утворень низького ризику (Рис. 2). Нещодавно проведене проспективне дослідження показало 98% випадків повної резекції при пухлинах T1, які були видалені з відступом шириною 5 мм, у порівнянні з 91% при пухлинах T2 і 81% при пухлинах T3, які були видалені з відступом шириною 1 см. У більшості випадків наявності залишкової тканини пухлини вона була в глибокому краї резекції [23]. У тому разі, коли для шПКК, що розцінювалася як пухлина низького ризику, за результатами біопсії після резекції з клінічним безпечним відступом шириною 5 мм підтверджений високий ризик, може обговорюватися питання повторної резекції для досягнення чистих країв резекції за результатами гістологічного дослідження.

Проте навіть для шПКК високого ризику рекомендовано дотримуватися ширших відступів, наразі відсутні уніфіковані рекомендації щодо прийнятних безпечних відступів [24]. Деякі нещодавно опубліковані настанови обговорюють необхідність виконання повної резекції без додаткового уточнення щодо відступів або підкреслюють цінність хірургічного втручання з мікрографічним контролем при шПКК високого і дуже високого ризику, переважно через велику варіабельність характеристик, що можуть визначати шПКК більш високого ризику [10,13,14]. Згідно з ранньою роботою Бродланда та співавт. [Brodland et al.] для шПКК більших розмірів (>2 см у максимальному клінічному діаметрі) та/або за наявності інших факторів високого ризику при резекції необхідно дотримуватися відступу шириною мінімум 6 мм [16]. Британська настанова рекомендує відступ шириною ≥ 6 мм для шПКК високого ризику і ≥ 10 мм для шПКК дуже високого ризику [2]. Додаткові рекомендації згідно з різними оглядами або настановами також варіюють від нижнього граничного значення в 6 мм до ≥ 10 мм або висловлюються на користь виконання натомість резекцій з мікрографічним контролем як лікування першої лінії [20,22,25-27]. Оскільки послідовних свідчень про незалежний прогностичний ефект факторів високого ризику не було, ніяких конкретних рекомендацій щодо клінічно безпечних відступів наразі надати не можна, але вони мають бути у рамках 6-10 мм і визначатися за результатами оцінки індивідуальних факторів ризику та характеристик, пов'язаних з пухлиною, і характеристик, пов'язаних з пацієнтом (Рис. 2). У доповнення до рекомендацій Європейської консенсусної групи Японське дерматологічне товариство пропонує дотримуватися безпечних відступів шириною 6-10 мм для шПКК з факторами високого ризику [21,22]. Ретроспективне дослідження, проведене в Японії, поставило під сумнів необхідність дотримання більш широких країв резекції у пацієнтів з шПКК високого і дуже високого ризику (згідно з настановою Національної загальної мережі онкологічних закладів США [NCCN]). Автори цього дослідження порівняли дві когорти, у яких була виконана резекція з дотриманням країв резекції, які або відповідали рекомендаціям національної настанови (6-10 мм), або були вузькими (≤ 5 мм). Незважаючи на те, що в групі з вузькими краями резекції відмічалася значущо більша частота неповної резекції пухлини при пухлинах дуже високого ризику, автори не виявили значущих відмінностей між цими двома групами за сукупною частотою виникнення місцевих рецидивів, виникнення рецидивів шПКК загалом (місцевих рецидивів, метастазів у регіонарні лімфатичні вузли або віддалених метастазів) або смерті від шПКК [28].

У пацієнтів з ділянками шкіри, вкритими кластером множинних інвазивних шПКК (наприклад, на дорсальній поверхні кистей рук або на скальпі), необхідно пропонувати як ефективне лікування резекцію ураженої ділянки єдиним блоком з наступною трансплантацією шкіри.

Глибина резекції має включати підшкірну тканину (разом з підлеглим сухожильним шоломом при локалізаціях на шкірі голови), але зі збереженням охрястя або окістя, якщо ці структури не уражені пухлиною [19].

У разі виявлення позитивних на залишки пухлини країв резекції в операбельних випадках має бути виконана повторна резекція. Слід зважити доцільність виконання більш широкої резекції, коли відступи виглядають більш обмеженими, ніж рекомендовані безпечні, згідно з описаним у результатах патологічного дослідження, після оцінки усадки тканини під час цього процесу (Рис. 1).

Замість розширення стандартних відступів в окремих випадках шПКК високого ризику слід розглянути доцільність виконання хірургічного втручання з мікрографічним контролем, хоча докази переваги цього методу у порівнянні зі стандартними резекціями ґрунтуються лише на даних ретроспективних досліджень [29,30].

3.2. Хірургічне втручання з мікрографічним контролем

Хірургічне втручання з мікрографічним контролем використовується як збірний термін для хірургічних методик, які використовуються для видалення ракової пухлини шкіри з повним контролем країв резекції. Ці покрокові процедури дають можливість виконувати перипухлинну оцінку, що повторюється, поки всі краї по периметру резекції та глибокі краї не будуть вільними від тканини пухлини. Таким чином, хірургічне втручання з мікрографічним контролем забезпечує повну оцінку країв резекції, дає можливість підтвердити гістологічну чистоту країв до виконання реконструкції тканин і мінімізує видалення неуражених тканин [31]. В Європі використовуються переважно дві методики з різними модифікаціями отримання зразків зрізів тканин: мікрографічна операція за Mohs (MOM) і 3D-гістологія [32]; перша методика використовує інтраопераційне дослідження заморожених зразків, а друга методика використовує зрізи з парафінових блоків [33] (https://esms-mohs.eu/fileadmin/user_upload/ESMS_Position_Paper_-_WEB.pdf). Настанова NCCN з ведення шПКК при обговоренні цих методик використовує описовий термін «Оцінка периферичного і глибокого анфасного краю» (PDEMA) замість раніше використовуваного терміну «Повна оцінка країв пухлини по периметру резекції і глибокого краю пухлини» (CCPDMA), що передбачає мікроскопічну візуалізацію і гістопатологічний аналіз на наявність клітин ПКК всієї поверхні краю резектованого зразка тканини (що включає весь глибокий і периферичний край) [13]. Серед доступних методик і модифікацій хірургічного втручання з мікрографічним контролем, що досягає цілі з оцінки анфасного краю резекції, є MOM з дослідженням заморожених зразків, або методика «мафіна» Тюбінгена (Додатковий рис. 1), і методика «торта» Тюбінгена, обидві з яких використовують фіксацію тканин у формаліні та заливання в парафінові блоки та повну оцінку країв [13,34] (https://esms-mohs.eu/fileadmin/user_upload/ESMS_Position_Paper_-_WEB.pdf). Крім того, настанова NCCN включає контрольний перелік, з яким слід звірятися, перш ніж можна буде назвати методику PDEMA, оскільки існує багато інших хірургічних методик, таких як методика квадратів, методика периметру, методика рову і методика квадрантів, при яких глибокий край резекції оцінюється за допомогою вертикальних зрізів, і тому повна візуалізація глибокого краю резекції не є підходом, що використовується за замовчуванням [13]. Перевагою MOM є те, що пухлина може бути видалена з виконанням реконструктивного втручання у той же день найближчим часом після цього. Були спроби замінити традиційні заморожені зразки тканини при MOM використанням зрізів свіжої тканини, що оцінюються інтраопераційно за допомогою конфокальної мікроскопії ex-vivo [35], але при шПКК цей підхід поки що не виправдав себе для надійного виявлення маленьких ділянок залишкової пухлини або більш специфічних морфологічних характеристик, таких як периневральний ріст.

Наразі не проводилося рандомізованих досліджень, які б порівнювали методики хірургічного втручання з мікрографічним контролем зі звичайною хірургічною резекцією при шПКК [11,31]. Хірургічне втручання з мікрографічним контролем забезпечує найвищу частоту R0-резекції – понад 90%, а також нижчу частоту рецидивів (0-4%) у порівнянні з

традиційним хірургічним втручанням (частота виникнення рецидивів: 3,1-8,0%) [11,29,31,36-43].

Систематичний огляд і мета-аналіз Фрага та співавт. [Fraga et al.] порівнювали ризик виникнення рецидивів після повної оцінки країв після резекції з оцінкою окремих відрізків країв при кератиноцитарних карциномах високого ризику. Автори повідомили про статистично значущо нижчу частоту виникнення локорегіонарних рецидивів після повної оцінки країв у порівнянні з оцінкою окремих відрізків країв при усіх кератиноцитарних карциномах (3,9% у порівнянні з 13,5%, $p=0,001$) і при шПКК з ПНІ (9,8% у порівнянні з 32%, $p < 0,001$) [44]. Цінність MOM була задокументована, особливо для пухлин голови та шиї [11,36-38]. Цінність MOM у профілактиці виникнення місцевих рецидивів була показана в ретроспективних дослідженнях. В одному дослідженні, де оцінювалися 647 випадків шПКК високого ризику, було виявлено 19 місцевих рецидивів (МР) (2,9%), 31 метастаз в лімфатичні вузли (4,8%), 7 віддалених метастазів (1,1%) і 7 випадків специфічної для основного захворювання смерті (1,1%) [39]. За результатами іншого ретроспективного дослідження, в якому взяли участь 579 пацієнтів з 672 шПКК голови і шиї (у 380 була виконана MOM і у 292 – звичайна резекція), було зроблено висновок, що MOM може мати переваги над стандартною резекцією при шПКК голови та шиї з огляду на нижчу частоту виникнення рецидивів після поправки на розмір пухлини і наявність глибокої інвазії пухлини (3% у порівнянні з 8%) [29].

За результатами моделювання витрат на MOM з використанням теоретичних припущень на основі даних, отриманих у проведених раніше дослідженнях щодо шПКК проміжного ризику, MOM була більш економічно ефективною, ніж широка місцева резекція в амбулаторних умовах [45]. Більша складність цієї багатоетапної процедури зазвичай обмежує її застосування у пацієнтів з пухлинами високого ризику, у яких хірургічне втручання з мікрографічним контролем забезпечує найкращу гарантію повної резекції пухлини з оптимальною анатомічною, естетичною і функціональною збереженістю. Таким чином, різні модифікації хірургічного втручання з мікрографічним контролем є тканинозберігаючими і ефективними методами лікування при шПКК високого ризику, особливо в ділянці голови і шиї.

4. Хірургічне втручання при метастазах в регіонарні лімфатичні вузли

Доказові дані щодо ведення пацієнтів з шПКК у разі наявності метастазів у регіонарні лімфатичні вузли є обмеженими і значною мірою ґрунтуються на результатах досліджень, в яких вивчалися ПКК слизових оболонок голови та шиї [47,48]. Ймовірно, у пацієнтів з шПКК з метастазами у лімфатичні вузли хірургічне лікування має виконуватися подібно до того, як і у пацієнтів з іншими типами раку шкіри (меланомою або карциномою з клітин Меркеля). Для всіх пухлин, які не підлягають хірургічному лікуванню (через пов'язані з пацієнтом фактори або якщо неможливо досягти R0-резектабельності), слід розглянути доцільність використання променевої терапії на мультидисциплінарному консилиумі. Належне стадіювання для визначення поширеності захворювання детально описане в публікації Stratigos et al. Part 1. 2023.

Бокс 4 Терапевтична лімфодисекція.

Терапевтична лімфодисекція	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації В	Терапевтична регіонарна лімфодисекція має виконуватися у пацієнтів з метастазами у лімфатичних вузлах, виявлених клінічно або за результатами візуалізаційних обстежень і підтверджених за допомогою цитології або біопсії. Обсяг хірургічної резекції визначається хірургом у співпраці з мультидисциплінарним консилиумом.
Рівень доказовості: 3	Огляд [49,50]. Проспективне дослідження [51]. Ретроспективне дослідження [52-56,58]. Настанови [13,27,57]. Сила консенсусу: 100%.

Бокс 5 Селективна лімфодисекція при шПКК стадії N0.

Селективна лімфодисекція при шПКК	Засновані на доказах рекомендації
Клас рекомендації: X	Селективна лімфодисекція не повинна виконуватися при шПКК стадії N0.
Рівень доказовості: 4	Докази на користь виконання вибіркової дисекції лімфатичних вузлів при шПКК стадії N0 відсутні [49]. Сила консенсусу: 100%.

Бокс 6 Селективна дисекція шийних лімфатичних вузлів при мшПКК з метастазами у привушну слинну залозу.

Селективна дисекція шийних лімфатичних вузлів при метастатичній шПКК з метастазами у привушну слинну залозу	Засновані на доказах рекомендації
Клас рекомендації: C	Селективна дисекція шийних лімфатичних вузлів може обговорюватися та пропонуватися при метастатичній шПКК з метастазами у привушну слинну залозу.
Рівень доказовості: 3	Мета-аналіз [63]. Сила консенсусу: 100%.

Терапевтична регіонарна лімфодисекція з метастазами, виявленими клінічно або за результатами візуалізаційних обстежень, є методом хірургічного втручання, якому надається перевага [13,27,49-58]. Радикальна лімфодисекція в уражених ділянках все ще розглядається як стандартний метод лікування для пацієнтів з резектабельними метастазами в лімфатичні вузли. Проте з огляду на відсутність переваг для загальної виживаності при радикальній лімфодисекції, обсяг хірургічної резекції, а саме рівень аксілярних лімфатичних вузлів або доцільність видалення глибоких пахвинних лімфовузлів, має обов'язково визначатися для кожного пацієнта мультидисциплінарним онкологічним консилиумом. У разі ураження привушної слинної залози необхідно виконати дисекцію шийних лімфатичних вузлів додатково до поверхневої паротидектомії, оскільки при виконанні лише променевої терапії спостерігаються нижчі рівні специфічної для основного захворювання виживаності [59]. Наразі точно не відомо, чи буде більш селективна процедура якось впливати на виживаність без проявів захворювання та на загальну виживаність. Відповідно, в останнє десятиріччя з'явилася тенденція до зважування і пропонування пацієнтам менш обширних і більш селективних лімфодисекцій, особливо у пацієнтів з шПКК голови і шиї, у яких цей підхід продемонстрував регіональний контроль і рівні виживаності 85-100%, подібні до тих, які відмічалися при традиційних радикальних дисекціях шийних лімфатичних вузлів [56,60,61]. Таким чином, обсяг лімфодисекцій має обговорюватися у рамках мультидисциплінарного онкологічного консилиуму і після ретельної оцінки пов'язаних з пухлиною факторів (агресивність, залучений регіонарний басейн, пухлинне навантаження тощо), хірургічних факторів (потенційні ускладнення, смертність тощо) і пов'язаних з пацієнтом факторів (загальний стан, функціональний статус, чому пацієнт віддає перевагу, очікування пацієнта тощо).

Крім того, поточний підхід до метастазів у лімфовузлах, особливо у тих пацієнтів, які мають великий обсяг ураження лімфовузлів, буде переглянутий якщо/коли стане доступною неoad'ювантна терапія. Нещодавно опубліковані результати клінічного дослідження фази II з оцінки засобу неoad'ювантної терапії цеміплімабу показали повну патоморфологічну відповідь у 50% пацієнтів, що свідчить на користь цього майбутнього підходу до лікування [62] (див. Розділ 8. Неoad'ювантна терапія).

5. Альтернативні методи лікування

5.1. Кюретаж і електродесикація (КиЕ)

Наразі не проводилося жодних проспективних досліджень з порівнянням лише кюретажу або КиЕ з іншими методами лікування. У ретроспективній серії з 89 випадків переважно високодиференційованих і менших шПКК (середній розмір до початку лікування 0,9 см), які видалялися за допомогою лише кюретажу, Якіш та співавт. [Yakish et al.] повідомили загальний рівень виліковування 97% після подальшого спостереження з медіаною спостереження 6 років [64]. Системний огляд і аналіз об'єднаних даних обсерваційних досліджень з оцінки комбінованого застосування КиЕ показали низьку частоту виникнення рецидивів при шПКК малих розмірів (<2 см) [11], що було підтверджено нещодавно проведеним мета-аналізом для шПКК *in situ* та інвазивної шПКК, які вивчалися разом [65]. Оновлена настанова NCCN 2023 р. і консенсус експертів у настанові Американської академії дерматології (AAD) зазначають, що КиЕ може розглядатися для первинних шПКК малого розміру і низького ризику (згідно із стратифікацією ризику NCCN) [10,13]. КиЕ (два цикли), досвідченим лікарем може виконуватися при пухлинах малих розмірів з низьким ризиком і в окремих випадках (у пацієнтів з множинними шПКК), але хірургічне втручання завжди має перевагу перед цим «сліпим» методом.

5.2. Інші деструктивні методи лікування: Кріохірургічні втручання, лазерна хірургія, фотодинамічна терапія (ФДТ)

Кріохірургічні втручання, поверхнева абляція шкіри (лазерна хірургія, дермабразія) або фотодинамічна терапія відрізняються відсутністю гістологічного контролю і тому можуть підвищувати ризик виникнення рецидивів, що зрештою призведе до необхідності виконання хірургічного втручання за ще гірших умов. Настанова NCCN з ведення шПКК зазначає лазерну абляцію серед методів лікування у разі поля канцеризації або актинічного хейліту [13], але наразі відсутні доказові дані, які дозволяли б розглядати використання лазерів при інвазивній шПКК [11,66]. ФДТ вже схвалена для лікування хвороби Боуена (шПКК *in situ*), але наразі не існує достатньо доказових даних щодо її ефективності при інвазивній шПКК. Крім того, при використанні для лікування поля канцеризації ефект ФДТ у запобіганні розвитку нової ПКК залишається обмеженим [67,68]. За результатами систематичного огляду і аналізу об'єднаних даних обсерваційних досліджень було виявлено низьку частоту рецидивів після кріотерапії, але більшість включених шПКК були пухлинами малих розмірів і низького ризику, і якість доказових даних була низькою [11]. Настанова AAD зазначає, що кріохірургія може розглядатися при шПКК низького ризику, коли більш ефективні методи лікування протипоказані або непрактичні, що є досить нечастою ситуацією [66]. Тим не менш, в окремих випадках шПКК низького ризику, особливо у пацієнтів з обширним полем канцеризації, може бути запропонована кріотерапія [13,69].

Хірургічне втручання має обговорюватися і розглядатися як підхід до лікування, що має перевагу перед будь-якими деструктивними і «сліпими» підходами.

Бокс 7 Деструктивні методи лікування при шПКК.

Деструктивні методи лікування	Рекомендація, зроблена на основі консенсусу
GPP	Деструктивні методи лікування, такі як електродесикація і кюретаж, кріотерапія, ФДТ і лазерна хірургія, не повинні виконуватися при лікуванні первинних інвазивних шПКК. Винятки можуть розглядатися при шПКК малих розмірів та/або множинних шПКК, локалізованих у ділянках низького ризику, де хірургічне втручання та/або ПТ не є можливим або матиме неприйнятні наслідки. Сила консенсусу: 100%.

5.3. Внутрішньопухлинне введення цитостатичних препаратів

Мінімально інвазивні методи лікування з внутрішньопухлинним введенням препаратів можуть бути альтернативними підходами для окремих пацієнтів, для яких хірургічна резекція

є неприйнятною, особливо серед нехірургічних підходів, що пропонуються пацієнтам з кератоакантомами (КА). При шПКК нещодавно аналізувалося введення 5-фторурацилу в ретроспективній когорті, в яку було включено загалом 172 утворення (більшість були <2 см за діаметром, локалізовані переважно на ногах, в тому числі 7 випадків КА). Лікування добре переносилося пацієнтами та призвело до клінічного одужання в 92% випадків [70]. При КА в анамнезі, що свідчить про швидкий розвиток захворювання, разом з клінічними та гістологічними характеристиками, що є типовими, внутрішньопухлинне введення кількох цитостатичних препаратів (метотрексату, 5-фторурацилу або блеоміцину) може розглядатися з метою зменшення рубцювання при потенційно самозагоюваному утворенні. Проте сприятливе співвідношення «користь/ризик» поки що ще не було продемонстровано, особливо у порівнянні з хірургічним втручанням [71-73]. Якщо повна регресія не досягнута, утворення необхідно видалити хірургічним шляхом з метою виключення ризику того, що це утворення насправді може бути більш агресивною ПКК.

6. Променева терапія

6.1. Первинна радикальна променева терапія

Первинна радикальна променева терапія є обґрунтованою стратегією радикального лікування, альтернативною хірургічному втручанням при шПКК малих розмірів. ПТ має розглядатися як первинний метод лікування у пацієнтів, які не є кандидатами для хірургічного втручання (наприклад, у разі шПКК, що інфільтрують місцеві тканини і не є виліковними за допомогою хірургічного втручання, за наявності супутніх захворювань або якщо пацієнти відмовляються від операції), або у випадках, коли радикальне хірургічне втручання є неможливим або може спотворити зовнішність пацієнта чи призвести до незадовільного функціонального результату, особливо при шПКК, що локалізуються на обличчі (наприклад, на повіці, носі, губі), або при великих утвореннях на вусі, лобі або шкірі голови (Рис. 1).

Наразі не проводилися жодні проспективні рандомізовані дослідження з порівнянням ефективності первинної променевої терапії для місцевого контролю пухлини та виживаності пацієнтів у порівнянні з іншими методами місцевого лікування. Мета-аналіз (2013 р.) 14 обсерваційних досліджень з оцінки променевої терапії, в який було включено 1018 випадків первинних шПКК, виявив за об'єднаними даними середню частоту місцевих рецидивів 6,4% [11].

У сучасних умовах променева терапія є гнучким методом лікування, який, в залежності від характеристик пухлини та/або пацієнта, може призначатися в режимі дистанційної променевої терапії або шляхом брахітерапії (інтервенційна променева терапія, БТ, ППТ). Дистанційна променева терапія (ДПТ) може передбачати вплив електронними пучками або фотонами. Лікування може застосовуватися на невеликих поверхневих ділянках (наприклад, на крилах носа) або на великих складних об'ємних ділянках (наприклад, на всій шкірі голови або основі черепа).

Загальна призначена доза та її фракціонування повинні відображати відмінності в радіобіологічній ефективності між різними режимами променевої терапії. Рекомендується використовувати дози 60-64 Гр фракціями по 2 Гр для пухлин розміром <2 см (або інші схеми з еквівалентною радіобіологічною дозою) і 60-70 Гр фракціями по 2 Гр для пухлин розміром ≥ 2 см (або інші схеми з еквівалентною радіобіологічною дозою). Було показано, що гіпофракціонована ПТ (з використанням більшої дози на фракцію) має однаково високу ефективність і може забезпечити кращу прихильність пацієнтів (через меншу кількість фракцій) [74]. Інтервенційна променева терапія також може бути запропонована з огляду на розмір і локалізацію пухлини як альтернатива до ДПТ.

Променева терапія в цілому є безпечною процедурою, хоча вона може асоціюватися з такими ускладненнями, як гострий дерматит, індукований радіоактивним випромінюванням, та розвиток хронічної депігментації та телеангієктазій. Останні стануть більш видимими через кілька років, і це слід брати до уваги, коли лікування пропонується пацієнтам молодого віку. Більш високі дози на фракцію призводять до більш високої частоти пізніх проявів токсичності

[75]. У зв'язку з цим схеми гіпофракціонування слід залишити для пацієнтів похилого віку, особливо ослаблених пацієнтів, або для випадків, коли довгостроковий косметичний результат є менш важливим.

Призначені дози повинні охоплювати всю видиму пухлину, плюс належний відступ варіабельного розміру (цільовий клінічний об'єм), з максимальним збереженням суміжних здорових структур [76-78]. Незалежно від мети лікування (радикальне, ад'ювантне, паліативне), дозиметричні та технічні характеристики призначеного режиму має оцінити сертифікований онколог-спеціаліст з променевої терапії.

ПТ може комбінуватися з системними методами лікування, в тому числі з хіміотерапією або з таргетною терапією (наприклад, цетуксимаб), при більш пізніх стадіях захворювання.

Коментар робочої групи: Внесено зміни до Класифікатора професій та Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників сфери охорони здоров'я Наказом Мінекономіки від 13.12.2024 року № 27751 затверджено Зміну № 14 до національного класифікатора ДК 003:2010 «Класифікатор професій», яка торкнулася професій у сфері охорони здоров'я, щодо лікаря з променевої терапії змінено на лікаря з радіаційної онкології.

6.2. Післяопераційна ПТ

6.2.1. Радикальна післяопераційна променева терапія

Радикальна післяопераційна ПТ має розглядатися після хірургічної резекції при шПКК з позитивними краями (мікроскопічні [R1] або макроскопічні [R2] ознаки залишкової тканини пухлини), коли повторна резекція не є можливою [13,27,81,82]. Рекомендована доза для післяопераційної ПТ становить 60-66 Гр у 30-33 фракціях, по 5 фракцій на тиждень [27,81-83], але у випадку R2 необхідно індивідуально адаптувати режим лікування в залежності від розміру залишкового захворювання.

Бокс 8 Первинна ПТ.

Радикальна первинна ПТ	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації В	Первинна променева терапія має розглядатися як альтернатива хірургічному втручанню при неоперабельних пухлинах або пухлинах, які складно оперувати, або за відсутності згоди пацієнта на хірургічну резекцію.
Рівень доказовості: 3	Систематичний огляд/мета-аналіз, високий ризик системної похибки [11]. Ретроспективні дослідження у малого числа пацієнтів та в гетерогенній групі пацієнтів [79,80]. Сила консенсусу: 100%.

ПТ – променева терапія.

Бокс 9 Післяопераційна ПТ.

Післяопераційна ПТ	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації В	Післяопераційна променева терапія має розглядатися після хірургічної резекції при шПКК з позитивними краями, для якої повторна резекція не є можливою.
Рівень доказовості: 3	Мета-аналіз (20 обсерваційних досліджень та 1 рандомізоване дослідження III фази) [48]. Рандомізоване дослідження III фази [96]. Ретроспективні дослідження [47,81,97,98]. Настанова [95]. Сила консенсусу: 100%.

Більшість досліджень, що визначали фактори ризику для виникнення місцевого рецидиву, обмежені ділянкою голови та ший. У 2020 році була опублікована міжнародна консенсусна настанова, підготовлена Міжнародною групою з питань раку голови та ший

(HNCIG), в якій описувалося призначення післяопераційної ПТ в ділянці голови та шиї [78]. Настанова від HNCIG також включила детальний опис рекомендованих для використання методик променевої терапії.

6.2.2. Ад'ювантна променева терапія

Під ад'ювантною ПТ мається на увазі ПТ, що виконується після повної хірургічної резекції пухлини (R0). Ад'ювантна ПТ пропонується у клінічній практиці в багатьох медичних центрах для пацієнтів з шПКК високого ризику, особливо для лікування пухлин з ПНІ. На поточну практику впливає стандартне використання ад'ювантної ПТ при ПКК слизових оболонок голови та шиї. Проте наразі відмічається дефіцит значущих доказових даних, в тому числі даних рандомізованих контрольованих досліджень, що б показували чіткі переваги ад'ювантної ПТ в таких умовах [46,79,81,84-88]. Важливим обмеженням більшості досліджень з використанням ад'ювантної ПТ при первинній звичайній шПКК є те, що в них не зазначаються результати гістологічної оцінки країв або що вони включали пацієнтів, які отримували ПТ з приводу шПКК з позитивними краями та з негативними краями. Нещодавно проведені дослідження показали відсутність переваг ад'ювантної ПТ, що зосереджується на шПКК з чистими краями резекції [89-92]. Мета-аналіз Кім та співавт. [Kim et al.], що включив пацієнтів з неметастатичною шПКК високого ризику (з наявністю будь-якого фактору високого ризику), лікування яких полягало в резекції з отриманням негативних країв (29 ретроспективних досліджень, 2 проспективні дослідження, 2 серії клінічних випадків), не виявило ніяких статистично значущих відмінностей між виконанням лише хірургічного втручання та виконанням хірургічного втручання разом з ад'ювантною ПТ [90]. З іншого боку, мета-аналіз Жанг та співавт. [Zhang et al.] продемонстрував нижчу частоту рецидивів, тривалішу виживаність без ознак захворювання та тривалішу загальну виживаність, але він включив пацієнтів як з первинною, так і з метастатичною шПКК, і переваги ад'ювантної ПТ можуть стосуватися шПКК з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли [93]. Застосування ад'ювантної ПТ асоціювалося з нижчим ризиком виникнення локорегіонарних рецидивів у порівнянні з виконанням лише хірургічного втручання при шПКК з множинними факторами високого ризику (мінімум 2 факторами високого ризику за системою Лікарні Брігем з жіночою клінікою (BWH)) у дослідженні Руїз та співавт. [Ruiz et al.]. Не було відмічено статистично значущого впливу на специфічну для основного захворювання смертність [94].

Бокс 10 Ад'ювантна ПТ при резектованій шПКК з метастазами у лімфатичні вузли.

Ад'ювантна ПТ при резектованій шПКК з метастазами у лімфатичні вузли	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації В	Ад'ювантна променева терапія після терапевтичної лімфаденектомії має розглядатися при шПКК голови та шиї з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли та екстракапсулярним поширенням.
Рівень доказовості: 3	Мета-аналіз (20 обсерваційних досліджень та 1 рандомізоване дослідження III фази) [48]. Рандомізоване дослідження III фази [96]. Ретроспективні дослідження [47,81,97]. Настанова [95]. Сила консенсусу: 100%.

Бокс 11 Ад'ювантна ПТ при шПКК високого ризику.

Ад'ювантна ПТ	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації С	Ад'ювантну променеву терапію не слід пропонувати як стандартний метод лікування при шПКК з чистими краями резекції, оскільки для такого втручання в цьому разі не було чітко продемонстровано переваг.
Рівень доказовості: 3	Ретроспективні дослідження [89,91,92].

Ступінь рекомендації С	Мета-аналіз [90]. Сила консенсусу: 100%. Ад'ювантна променева терапія може обговорюватися при шПКК з множинними факторами високого ризику (T2b/T3 за системою BWH) і з чистими краями резекції.
Рівень доказовості: 4	Ретроспективне дослідження [94]. Сила консенсусу: 97%.

Що стосується шПКК з метастазами у лімфатичні вузли, ад'ювантна ПТ рекомендується при шПКК голови та шиї після лімфодисекції, хоча вона може не бути потрібною у пацієнтів з нормальною імунною функцією з єдиним маленьким метастазом у шийний лімфатичний вузол (<3 см) без екстракапсулярного поширення. Ад'ювантна ПТ може розглядатися при шПКК тулуба з метастазами у лімфатичні вузли, що лікуються хірургічним шляхом, після лімфодисекції, хоча відповідні доказові дані є менш переконливими у порівнянні з шПКК голови та шиї [13,48,95].

7. Ад'ювантна системна терапія

Наразі відсутні надійні дані на підтримку використання ад'ювантної системної терапії при локалізованій шПКК після R0-резекції (з чистими краями резекції) [96,99-103]. Не відмічалось ніякого покращення часу до виникнення рецидиву або часу до виникнення другої первинної пухлини при ад'ювантному застосуванні 13-цис-ретиноєвої кислоти (ізотретиноїн) плюс інтерферону альфа [101]. Ад'ювантну хіміотерапію (пероральний капецитабін та інші системні цитотоксичні препарати) або таргетні препарати (інгібітори EGFR) не слід рекомендувати, оскільки наразі відсутні надійні доказові дані щодо ефективності такого лікування з огляду на дані щодо виживаності [102]. Невелике ретроспективне дослідження у пацієнтів з резектованими шПКК високого ризику (у більшості були чисті краї резекції) оцінювало ПТ у комбінації з цетуксимабом (n=29) або лише ПТ (n=39). При застосуванні комбінованої терапії відмічалися кращі значення виживаності без прогресування (ВБП) у порівнянні з лише ПТ (2-річні: 72% у порівнянні з 53%, 5-річні: 66% у порівнянні з 29% відповідно) [103]. У нещодавно проведеному проспективному дослідженні II фази, в якому оцінювалася ад'ювантна променева терапія з супутнім застосуванням цетуксимабу при шПКК голови та шиї високого ризику (T3-4 або $\geq$ N1) після радикальної резекції (R0 або R1), 2-річний показник локорегіонального контролю становив 91,1%, і виживаність без проявів захворювання становила 70,8%. Ці результати мали перевагу у порівнянні з історичними ретроспективними даними щодо використання лише ад'ювантної променевої терапії, що робить цей підхід багатообіцяючим для лікування пацієнтів з високим ризиком рецидиву захворювання [104].

Наразі проводяться рандомізовані клінічні дослідження з використанням променевої терапії, цеміплімабу та пембролізумабу в ад'ювантних умовах.

8. Неоад'ювантна терапія

Неоад'ювантна терапія має на меті зменшити розмір пухлини перед хірургічним втручанням, щоб забезпечити менший хірургічний дефект і спростити реконструкцію тканин. Було проведено обмежену кількість невеликих досліджень з вивчення неоад'ювантної терапії інгібіторами EGFR [105-108]. Пілотне дослідження 2 фази, що оцінювало неоад'ювантне застосування цеміплімабу у 20 пацієнтів, продемонструвало 70% повних або значних патоморфологічних відповідей [109]. Багатоцентрове, нерандомізоване дослідження 2 фази, що включило 79 пацієнтів з резектабельними шПКК II, III або IV (M0) стадій, оцінювало неоад'ювантне застосування цеміплімабу, який призначався по 350 мг кожні 3 тижні у загальній кількості до 4 доз перед хірургічним втручанням, що виконувалося з метою радикального лікування. Повна патоморфологічна відповідь спостерігалася у 40 пацієнтів (51%), і значна патоморфологічна відповідь спостерігалася у 10 пацієнтів (13%). Друга частина цього дослідження дозволяла необов'язкове використання неоад'ювантної терапії

цеміплімабом, ад'ювантної ПТ або лише стратегії спостереження, і її результати будуть повідомлені в майбутньому [62]. Наразі поки що не можна дати рекомендацій щодо використання неоад'ювантної терапії через відносно малий розмір вибірки та незрілі дані подальшого спостереження на сьогоднішній день. Настанова NCCN версії 1.2023 рекомендує, що неоад'ювантна терапія цеміплімабом може розглядатися у пацієнтів з метастазами у лімфатичні вузли, які розцінюються як гранично резектабельні, нерезектабельні або для яких хірургічне втручання може асоціюватися з високим рівнем погіршення стану пацієнтів [13]. Клінічні дослідження з оцінки неоад'ювантної терапії наразі продовжуються.

9. Лікування транзитних метастазів

Сателітні або транзитні метастази підлягають хірургічному видаленню, якщо їх кількість, розміри та локалізація дозволяють повне видалення ділянок з метастазами. За даними серії клінічних випадків корисною у таких ситуаціях може бути ад'ювантна променева терапія [110]. При множинних нерезектабельних метастазах на кінцівках раніше часто виконувалася ампутація; проте сьогодні це більше не робиться, оскільки відсутні докази впливу такої стратегії на прогноз, і наразі вже доступні кілька альтернативних методів місцевого та системного лікування, що дозволяють уникнути каліцтва [110]. Варіанти місцевого лікування включають променеву терапію, внутрішньопухлинну хіміотерапію (5-фторурацил, блеомицин або метотрексат), внутрішньопухлинне введення рекомбінантного інтерферону альфа, електрохіміотерапію або ізольовану перфузію кінцівки [110-114]. Варіанти системного лікування включають пероральне застосування ретиноїдів, хіміотерапію (схеми на основі препаратів платини), інгібітори EGFR та імунотерапію анти-PD1 препаратами [110,111]. Єдиним системним препаратом, схваленим для застосування у такій клінічній ситуації, наразі є анти-PD1 препарат цеміплімаб [115] (Рис. 1). У пацієнтів з ятрогенною імуносупресією слід розглянути доцільність зменшення дозування або припинення застосування імуносупресивних препаратів [110].

10. Методи системного лікування при шПКК пізніх стадій

10.1. Імунотерапія інгібіторами контрольних імунних точок

Відомо, що шПКК є раковими пухлинами шкіри, виникненню яких сприяє УФ-випромінювання і які мають найвищу частоту соматичних пухлинних мутацій. Мутаційне навантаження пухлини (ТМВ) означає кількість генетичних змін у раковій клітині [116]. Імунна система може ідентифікувати ракові клітини та активувати імунну відповідь шляхом виявлення змінених білків клітини (так званих неоантигенів) за цими мутаціями. У зв'язку з цим шПКК представляють великий інтерес для лікування інгібіторами контрольних імунних точок. Рівень ТМВ при раку корелює з частотою відповіді на лікування антитілами до PD1 [117]. При шПКК повідомлялося про відносно високі рівні експресії PD-ліганду 1 типу (PD-L1) за результатами імуногістохімічного фарбування [118]. Ця висока експресія PD-L1 також може корелювати з відповіддю пухлини на антитіла до PD1.

Бокс 12 Імунотерапія при шПКК пізніх стадій.

Імунотерапія місцевопоширеній метастатичній шПКК	при або	Засновані на доказах рекомендації
Ступінь рекомендації В		Пацієнти з метастатичною шПКК або місцевопоширеною шПКК, які не є кандидатами для радикального хірургічного втручання або радикальної променевої терапії, повинні отримувати терапію першої лінії антитілами до PD-1*.
Рівень доказовості: 3		Дослідження 1 і 2 фази з оцінки цеміплімабу [115,119-121]. Дослідження 1 і 2 фази з оцінки пембролізумабу [124,125,127,130]. Сила консенсусу: 100%.
* Цеміплімаб наразі є єдиним схваленим препаратом у Європі, а пембролізумаб і ніволумаб ще вивчаються у клінічних дослідженнях.		

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови лікарський засіб ніволумаб в Україні незареєстрований.

Мігден та співавт. [Migden et al.] повідомили результати пілотного клінічного дослідження, в якому оцінювалося застосування цеміплімабу (антитіла до PD-1) при шПКК [115]. У цьому нерандомізованому клінічному дослідженні 2 фази («EMPOWER-CSCC-1») 59 дорослих пацієнтів з шПКК з метастазами і 78 пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням, які не були кандидатами для радикального хірургічного втручання або радикальної променевої терапії, лікувалися за допомогою цеміплімабу, що призначався по 3 мг/кг маси тіла кожні 2 тижні впродовж періоду тривалістю до 2 років. Інші 56 дорослих пацієнтів з метастатичною шПКК отримували цеміплімаб у фіксованій дозі 350 мг кожні 3 тижні внутрішньовенно впродовж періоду тривалістю до 1 року. 33,7% від загальної популяції учасників дослідження раніше отримували системну терапію. Кінцевою точкою цього клінічного дослідження була частота відповіді за оцінкою незалежної експертної комісії відповідно до Критеріїв оцінки відповіді на лікування для солідних пухлин (RECIST) версії 1.1 (для даних сканування) і модифікованих критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (для фотографій) Результати цього клінічного дослідження були представлені на багатьох конференціях і кілька разів оновлювалися [119-121] (Таблиця 1). В остаточних аналізах від вересня 2022 року (Європейське товариство медичної онкології (ESMO), 2022 р.) [122], з медіаною тривалості подальшого спостереження 15,3 місяця, було отримано такі результати для трьох груп пацієнтів, які брали участь у дослідженні EMPOWER-cSCC-1: Частота відповіді (загальна частота відповіді [ЗЧВ], частота повної відповіді [ПВ], частота часткової відповіді [ЧВ]): група 1 (50,8%, 20,3%, 30,5%), група 2 (44,9%, 12,8%, 32,1%), група 3 (46,4%, 19,6%, 26,8%). За підсумками результатів від цих трьох груп (n=193) частота відповіді становила 47,2%, що включило 17,1% повних відповідей і 30,1% часткових відповідей. Медіана тривалості відповіді становила 41,3 місяця, виживаність без прогресування становила 22,1 місяця, і медіана загальної виживаності не була досягнута станом на дату зрізу даних. Загалом 10,4% пацієнтів потребували дострокового припинення лікування через небажані явища. Більшість небажаних явищ були такими: підвищена втомлюваність, діарея, нудота та свербіння. Не було жодних пов'язаних з лікуванням небажаних явищ, що призвели до смерті [122].

Цеміплімаб був схвалений для застосування у пацієнтів з метастатичною і місцевопоширеною шПКК, які не є кандидатами для радикального хірургічного втручання або радикальної променевої терапії, Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) у вересні 2018 року і Європейським агентством лікарських засобів (EMA) у липні 2019 року (Рис. 1). Пізніше EMA висунуло вимогу щодо проведення підтверджувального дослідження для схвалення дози 350 мг цеміплімабу. Найсвіжіші результати цього дослідження (EMPOWER-CSCC-1; група 6) також були представлені на конференції ESMO у вересні 2022 року [123]. Загалом було проліковано 167 пацієнтів з метастатичним або місцевопоширеним захворюванням. 59,9% мали метастатичне захворювання, і 40,4% мали місцевопоширене захворювання. Медіана тривалості прийому цеміплімабу становила 35,7 тижня. Після відносно короткого періоду подальшого спостереження тривалістю лише 8,7 місяця були опубліковані наведені нижче результати. Загальна частота відповіді: 45,1%, в тому числі 5,5% повних відповідей. Медіана виживаності без прогресування становила 14,7 місяця, у той час як тривалість відповіді та загальна виживаність ще не досягли своїх медіан. 13,9% достроково припинили лікування через небажані явища, і жоден зі спостережуваних випадків смерті не був розцінений дослідниками як пов'язаний із застосуванням цеміплімабу. Найбільш частими небажаними явищами були підвищена втомлюваність (26,1%), діарея (21,2%) і свербіння (21,2%) [123].

Інше антитіло до PD-1, пембролізумаб, вивчалось у дослідженні 2 фази (KEYNOTE-629) [124]. Проте у цьому клінічному дослідженні переважна більшість пацієнтів попередньо отримували хіміотерапію, і лише невелика група раніше не отримувала лікування з приводу

цього захворювання. У дослідження було включено 105 пацієнтів з місцевопоширеною і метастатичною шПКК. Частота об'єктивної відповіді становила 34,3%, в тому числі 3,8% повних відповідей. Медіана виживаності без прогресування становила 6,9 місяця, а медіана загальної виживаності не була досягнута. Через 12 місяців 60,3% пацієнтів все ще залишалися живими. Переносимість лікування була дуже подібною до такої у дослідженні 2 фази при застосуванні цеміплімабу. Частота дострокового припинення лікування становила 12,1% [124]. Подальше оновлення даних дослідження KEYNOTE-629 [125] підтвердило протипухлинну активність пембролізумабу у пацієнтів як з місцевопоширеною, так і з метастатичною шПКК і не показало жодних неочікуваних нових сигналів щодо проблем безпеки. Проте пембролізумаб не був схвалений ЕМА в Європі, у той час як він схвалений FDA з червня 2020 року для пацієнтів з місцевопоширеною та метастатичною шПКК [125]. Таким чином, цеміплімаб залишається єдиним схваленим у Європі препаратом цього класу на цей момент (січень 2023 року).

У систематичному огляді Кіпінг та співавт. [Keeping et al.] виконали непряме порівняння ефективності цеміплімабу з іншими засобами системного лікування при шПКК пізніх стадій (дослідження 2 фази з оцінки цеміплімабу NCT02760498 (n=193), 7 досліджень з оцінки інгібіторів EGFR, 2 дослідження з оцінки пембролізумабу, 1 дослідження з оцінки хіміотерапії на основі препаратів платини [126]). За результатами непрямого порівняння застосування цеміплімабу у порівнянні з інгібіторами EGFR асоціювалося з перевагами за загальною виживаністю (ЗВ) (діапазон значень відношення ризиків (ВР): 0,07-0,47) і за ВБП (діапазон ВР: 0,30-0,67 у різних дослідженнях). Цеміплімаб у порівнянні з пембролізумабом продемонстрував більше переваг за ЗВ (діапазон ВР: 0,17-0,52) і за ВБП (діапазон ВР: 0,49-0,55) за даними з дослідження KEYNOTE-629 [124], але ВБП була без відмінностей у порівнянні з пембролізумабом у дослідженні Маубек та співавт. [Maubec et al.] [127]. Цеміплімаб був більш ефективним за ЗВ у порівнянні з хіміотерапією на основі препаратів платини (ВР: 0,19; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,10-0,39), але без статистично значущих відмінностей за ВБП (ВР: 0,66; 95% ДІ: 0,38-1,16) [128].

Інший систематичний огляд і аналіз з порівняння нерандомізованих досліджень, виконаний Петзольдом та співавт. [Petzold et al.], включив 22 дослідження, в яких оцінювалися хіміотерапія, таргетна терапія до EGF, блокада імунних контрольних точок (БКІТ) (цеміплімаб, пембролізумаб, ніволумаб) і комбіновані схеми лікування. Автори повідомили, що БКІТ продемонстрували найвищу медіану ВБП (9,9 місяця [8,1-19,9]) і медіану ЗВ (не досягнута [95% ДІ: 31,5 місяця – не досягнуто]), у порівнянні з хіміотерапією (ВБП: 3 місяці, ЗВ: 12,6 місяця), таргетною терапією до EGF (ВБП: 4,9 місяця, ЗВ: 12,7 місяця) і комбінованими схемами лікування без БКІТ (ВБП: 9,1 місяця, ЗВ: 18,1 місяця). Референтним значенням для виживаності при застосуванні БКІТ через 26 місяців для метастатичної шПКК було 70,8% (95% ДІ: 61,5-81,5) у порівнянні з 17,1% (9,5-30,8) для хіміотерапії і 37,9% (29,5-48,8) для групи комбінованого лікування [129].

10.2. Інгібітори EGFR

Було продемонстровано гіперекспресію EGFR при шПКК пізніх стадій [131]. Крім того, генетична активація EGFR внаслідок мутацій виявлялася у невеликій підгрупі випадків шПКК (2,5%) [132]. Доступні на сьогоднішній день таргетні інгібітори EGFR (EGFRi) включають інгібітори на основі антитіл до позаклітинного домену EGFR (цетуксимаб, панітумумаб) і низькомолекулярні інгібітори тирозинкінази (ТКІ), такі як ерлотиніб, гефітиніб і лапатиніб.

Цетуксимаб – це химерне моноклональне антитіло, яке інгібує EGFR, діючи на позаклітинний домен EGFR і блокуючи внутрішньоклітинну передачу сигналу шляхом RAS/MAPK кінази. Цетуксимаб – це EGFRi, який вивчався переважно при шПКК пізніх стадій, у той час як панітумумаб оцінювався у невеликій кількості пацієнтів [133-135]. Застосування панітумумабу окремо або разом з променевою терапією у 25 пацієнтів продемонструвало найкращу загальну відповідь на рівні 52% при нерезектабельній шПКК, хоча прогноз був загалом дуже незадовільним при медіані ВБП 6,9 місяця та медіані ЗВ 10,5

місяця [135]. Доказові дані для ерлотинібу, гефітинібу та лапатинібу є дуже обмеженими [107,136,137].

10.2.1. Цетуксимаб, хіміотерапія або комбінація різних засобів лікування

Цетуксимаб схвалений для лікування місцевопоширеної або метастатичної шПКК голови та шиї, у комбінації з ПТ при місцевопоширеному захворюванні та з хіміотерапією на основі препаратів платини при рецидивному та/або метастатичному захворюванні. Цетуксимаб використовувався за межами зареєстрованих для нього показань, самотійно [138-141] або у комбінації з ПТ чи цисплатином, при поширеній шПКК у невеликих дослідженнях або за даними серії клінічних випадків [142-148]. Цетуксимаб вважається радіосенсибілізатором, оскільки він виявляє синергічний ефект у комбінації з ПТ [99,149]. Проспективне дослідження за участю 20 пацієнтів з мпшПКК порівнювало цетуксимаб, що застосовувався самотійно, з цетуксимабом, що застосовувався у комбінації з цисплатином або ПТ (60-70 Гр). Комбінована терапія забезпечувала більш високу частоту відповіді у порівнянні із застосуванням лише цетуксимабу (частота контролю захворювання: 92% у порівнянні з 50%, і частота відповіді: 53% у порівнянні з 33% відповідно). Проте відмічалася коротка тривалість відповіді (ЗВ 11,1 місяця, ВБП 5,7 місяця) [150]. Проспективні дослідження з оцінки лікування препаратами EGFRi детально описані у Таблиці 2. Інгібітори EGFR загалом добре переносяться у порівнянні зі стандартними цитотоксичними засобами. Більшість небажаних явищ є реакціями з боку шкіри, дозозалежними та уражують ділянки, чутливі до естетичних дефектів, що обумовлює значний вплив на якість життя пацієнта. Вони включають папулопустулярне / акнеформне висипання, що зазвичай з'являється у перші 1-2 тижні від початку лікування, ксероз, свербіння та токсичні реакції з боку кистей рук/нігтів [138].

Бокс 13 Інгібітори EGFR.

Засновані на доказах рекомендації	
Клас рекомендації: С	Цетуксимаб може використовуватися у пацієнтів з місцевопоширеною і метастатичною шПКК, які не відповіли на імунотерапію або не переносять її. Цетуксимаб у комбінації з ПТ має переваги перед монотерапією цетуксимабом.
Рівень доказовості: 3	Мала кількість пацієнтів у проспективних дослідженнях [141,150]. Мала кількість пацієнтів з метастатичною шПКК, які були проліковані [138,142,143,150,157,158]. Лише два проспективні нерандомізовані дослідження у малої кількості пацієнтів [147,150]. Мала кількість пацієнтів у ретроспективних дослідженнях [143,144,148,158]. Сила консенсусу: 100%.

Цетуксимаб може використовуватися у пацієнтів, які мають протипоказання до застосування анти-PD-1 препаратів (цеміплімабу) або які не відповіли на ці препарати, з перевагами його комбінації з хіміотерапією або ПТ (Рис. 1). Поточні клінічні дослідження оцінюють комбінацію EGFRi та імунотерапії або різних EGFRi з метою рестимуляції протипухлинної імунної відповіді у пацієнтів з шПКК, рефрактерними до терапії інгібіторами PD-1 [151].

Наразі не схвалено жодних засобів системної хіміотерапії для пацієнтів з шПКК пізніх стадій. Дані щодо хіміотерапевтичних засобів (наприклад, препаратів платини, 5-фторурацилу, блеоміцину, метотрексату), які використовуються як монотерапія або у складі поліхіміотерапії для лікування шПКК пізніх стадій, є слабкими та суперечливими і обмежені малою кількістю пролікованих пацієнтів, гетерогенністю схем лікування та різними оцінками клінічних наслідків [148,152-157]. Терапія препаратами платини використовується як один зі стандартних хіміотерапевтичних підходів до лікування шПКК пізніх стадій [126,138]. Систематичний огляд у пацієнтів з мпшПКК виявив лише 60 випадків, пролікованих

цисплатином у вигляді монотерапії, дані про які були опубліковані впродовж періоду з 1989 по 2014 роки, що підкреслює малочисельність таких даних [138]. Повна відповідь була описана у 22% і часткова відповідь – у 23% пацієнтів, що відповідає загальній відповіді на рівні 45%. Медіана виживаності без проявів захворювання для пацієнтів, які досягли повної відповіді, становила 14,6 (діапазон: 3-112) місяця [138]. Схеми поліхіміотерапії виявилися більш ефективними, ніж монохіміотерапія, але призводили до більшої частоти виникнення побічних ефектів і незадовільної переносимості, особливо в популяції людей похилого віку, які є характерними пацієнтами при шПКК пізніх стадій. Загалом, відповіді на лікування переважно короткочасні, після чого швидко виникає рецидив, та не забезпечують ефекту виліковування. Вцілому монохіміотерапія має бути методом, якому надається перевага, у той час як поліхіміотерапію необхідно зарезервувати для випадків, які вимагають більш агресивного лікування. Одне німецьке ретроспективне дослідження оцінювало застосування хіміотерапії і EGFRi при шПКК пізніх стадій у 59 пацієнтів з метастатичною або місцевопоширеною шПКК. За результатами подальшого спостереження з медіаною 52 тижнів загальна частота відповіді становила 14,3%, і частота контролю захворювання становила 53,6%. Медіана виживаності без прогресування становила 15 тижнів. Автори дійшли висновку, що хоча хіміотерапія та/або цетуксимаб продемонстрували обмежені клінічні наслідки при шПКК пізніх стадій, така терапія може бути варіантом лікування, коли терапія анти-PD-1 препаратами протипоказана [158].

10.3. Електрохіміотерапія

Електрохіміотерапія (ЕХТ) проявляє свій протипухлинний ефект завдяки здатності високовольтних електричних імпульсів збільшувати проникність мембран клітин (електропорація), що відкриває доступ для хіміотерапевтичних препаратів (блеоміцину або цисплатину), які в іншому випадку не змогли б ефективно проникати в клітину [159,160]. ЕХТ використовується у пацієнтів з мпшПКК або з персистуючими чи рецидивними первинними пухлинами шПКК, коли усі інші варіанти лікування, в тому числі хірургічне втручання і променева терапія, виявилися неефективними або були недоцільними, якщо пацієнт відмовляється від будь-яких інших варіантів лікування, а також як паліативна терапія для полегшення симптомів. Переваги включають сприятливу відповідь на лікування, особливо при пухлинах малого розміру (<3 см) і пухлинах без звиразкування [161], низьку токсичність і збереження / покращення якості життя. Проте наразі в наявності обмежені доказові дані щодо тривалості місцевого контролю і виживаності без прогресування, оскільки повідомлялося про короткі терміни подальшого спостереження. В одному європейському дослідженні з оцінки ЕХТ з блеоміцином загальна частота відповіді у 156 пацієнтів з шПКК становила 80%, і частота повної відповіді – 63%. Обмеженням цього дослідження була коротка тривалість періоду подальшого спостереження, 45 днів, внаслідок того, що воно проводилося в умовах паліативної терапії [162]. У дослідженні, що було виконано з використанням даних реєстру InsPECT, 162 пацієнти з первинними, рецидивними або мпшПКК отримували лікування ЕХТ з блеоміцином. Місцева відповідь після 45-90 днів подальшого спостереження включала ПВ у 62% пацієнтів, ЧВ у 21% пацієнтів. При середній тривалості періоду подальшого спостереження 8,6 місяця у 48,1% не було ніяких ознак захворювання. Виживаність без прогресування була значущо нижчою у пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням у порівнянні з пацієнтами з первинною пухлиною [163]. Інше дослідження, проведене на основі даних реєстру InsPECT, оцінювало ЕХТ при ракових пухлинах шкіри або метастазів в шкіру у 61 пацієнта похилого віку (>90 років), які представляють популяцію дуже ослаблених людей. Після ЕХТ об'єктивна відповідь у пацієнтів віком >90 років була порівнянною з такою, яка спостерігалася у пацієнтів більш молодого віку. Ці пацієнти похилого віку отримували лікування з використанням місцевого/локорегіонального, а не загального знеболювання [164].

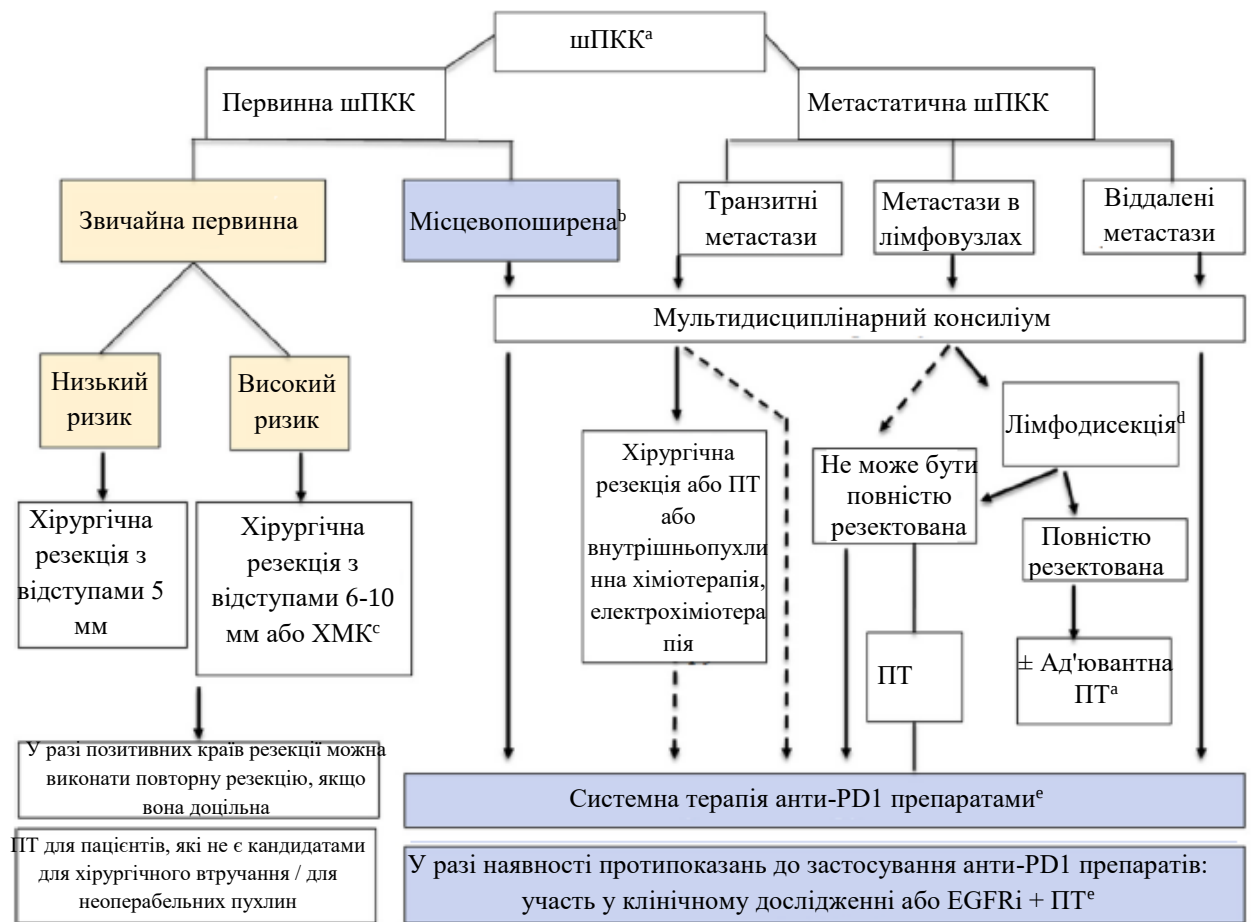


Рис. 2. Запропонований алгоритм лікування для пацієнтів з шПКК. Сила консенсусу: 90%. ^a Детальніше показання і рекомендації щодо лікування наводяться у тексті відповідних розділів настанови. ^b Місцевопоширене захворювання за визначенням не піддається радикальному хірургічному втручанням або радикальній ПТ. ^c Рекомендоване хірургічне втручання з мікрографічним контролем замість оцінки окремих відрізків країв, якщо є така можливість. ^d Лімфодисекція за показаннями. ^e В Європі усі засоби системного лікування не є рекомендованими згідно з їхнім зареєстрованим маркуванням, за винятком анти-PD-1 препарату цеміплімабу, який є схваленим ЕМА для пацієнтів з місцевопоширеною або метастатичною шПКК, які не є кандидатами для радикального хірургічного втручання або радикальної променевої терапії. шПКК – плоскоклітинна карцинома шкіри; ХМК – хірургічне втручання з мікрографічним контролем; ПТ – променева терапія.

11. Клінічні дослідження

11.1. Дослідження з цеміплімабом або нембролізумабом

11.1.1. Дослідження неoad'ювантної терапії

Дані дослідження неoad'ювантної терапії з оцінки цеміплімабу у пацієнтів з шПКК II-IV стадій (REGN-ONC-1901) були вперше представлені на конференції ESMO у 2022 році та пізніше були опубліковані [165]. У цьому клінічному дослідженні 79 пацієнтів з Австралії, Німеччини і США віком медіаною 73 роки отримали 4 цикли цеміплімабу з використанням стандартної дози (350 мг кожні 3 тижні внутрішньовенно), після чого виконувалося стандартне хірургічне втручання. Кінцевою точкою цього клінічного дослідження була кількість підтверджених за результатами патоморфологічного аналізу повних відповідей (патоморфологічні повні відповіді, пПВ) після повної резекції ділянки з пухлиною. У 56% пацієнтів не було виявлено життєздатних пухлинних клітин, ще у 12,7% спостерігалася значна патоморфологічна відповідь з 1-10% життєздатних пухлинних клітин. Частота пПВ чітко відрізняється від рівнів радіологічної відповіді (ЗЧВ: 68,4%, ПВ: 6,3%), що обумовлює недооцінку користі цеміплімабу. Під час цього дослідження був один випадок дострокового припинення лікування та 4 випадки смерті (3 не пов'язані з лікуванням за оцінкою дослідників). Не було відмічено кореляції між мутаційним навантаженням пухлини та рівнем

патоморфологічної повної відповіді. Спостерігалася сильна кореляція між експресією PD- L1 ($\geq 1\%$) і пПВ. 3/15 пацієнтів з PD- L1 $< 1\%$ продемонстрували пПВ у порівнянні з 22/41 пацієнтів з PD-L1 $\geq 1\%$. Проте ці результати не досягли статистичної значущості.

Неоад'ювантна терапія цеміплімабом видається дуже привабливою альтернативою негайному хірургічному втручанню. Проте неоад'ювантна терапія цеміплімабом наразі ще не була схвалена FDA або ЕМА.

11.1.2. Дослідження ад'ювантної терапії

Цеміплімаб наразі вивчається в одному клінічному дослідженні ад'ювантної терапії (REGN-1788, NCT03969004) у пацієнтів з шПКК з високим ризиком рецидиву. Це дослідження («C-POST») є рандомізованим, плацебо-контрольованим, подвійно сліпим, багатоцентровим дослідженням 3 фази, в якому цеміплімаб порівнюється з плацебо при їх застосуванні після хірургічного втручання та післяопераційної променевої терапії. Цеміплімаб спочатку призначається у дозі 350 мг один раз на 3 тижні впродовж 12 тижнів, після чого у дозі 700 мг один раз на 6 тижнів впродовж ще 36 тижнів. Кінцевою точкою цього дослідження є виживаність без проявів захворювання.

Дуже подібне клінічне дослідження з оцінки пембролізумабу як ад'ювантної терапії (KEYNOTE-630, NCT03833167) наразі продовжує активно набирати пацієнтів. Пацієнти з шПКК з високим ризиком рецидиву рандомізуються після стандартного хірургічного втручання та післяопераційної променевої терапії для отримання або пембролізумабу по 400 мг внутрішньовенно кожні 6 тижнів, або відповідного плацебо впродовж 1 року. Кінцевою точкою цього клінічного дослідження також є виживаність без проявів захворювання.

11.1.3. Внутрішньопухлинне введення цеміплімабу

Пілотне дослідження 1 фази з внутрішньопухлинного введення цеміплімабу було представлено у травні 2022 року (Мігден М.Р. та співавт. [Migden MR et al.], 54-та щорічна конференція Американського коледжу з питань хірургії за Mohs, Філадельфія, травень 2022 р.; NCT03889912). У цьому дослідженні з пошуку оптимальної дози, яке проводилося у пацієнтів з шПКК з метастазами переважно у шкіру, виконувалося внутрішньопухлинне введення цеміплімабу по 250 мкл на одне утворення у дозах 5-44 мг впродовж 12 тижнів поспіль перед тим, як було заплановане радикальне хірургічне втручання. Загалом було включено 17 пацієнтів віком медіаною 76 років з переважно первинними шПКК в ділянці голови та шиї (76%). Відповідь на лікування була виявлена на усіх рівнях дозування. 13/17 пацієнтів з шПКК (76,5%) продемонстрували повну відповідь на лікування (пПВ). Лише в одного пацієнта на найвищому рівні дозування цеміплімабу потрібно було достроково припинити досліджуване лікування через небажані явища. Не було жодних випадків смерті, пов'язаної з лікуванням. Найбільш частими зі спостережуваних небажаних явищ були свербіння (23,5%) і підвищена втомлюваність (17,6%). Внутрішньопухлинне введення цеміплімабу представляється привабливою альтернативою стандартному внутрішньовенному введенню цеміплімабу в окремих пацієнтів, хоча воно ще не схвалене FDA або ЕМА.

11.1.4. Онколітичні вакцини

Новим підходом імунотерапії при шПКК пізніх стадій є впровадження онколітичних вакцин з використанням інгібіторів імунних контрольних точок або без них. Більшість онколітичних вакцин вводяться внутрішньопухлинно у поверхневі та/або глибокі утворення шкіри, підшкірної тканини або внутрішніх органів, часто під контролем ультразвукового обстеження або комп'ютерної томографії. Було показано, що вони є потужними препаратами, що діють шляхом прямого місцевого знищення клітин пухлин та/або зміни мікросередовища пухлини. Вони мають на меті перетворення імунологічно «холодних» пухлин з низькою кількістю лімфоцитів, що інфільтрують пухлину, на «гарячі» пухлини, які є більш чутливими до системної протипухлинної імунної відповіді. Рандомізоване дослідження 3 фази використовувало онколітичну вакцину на основі генетично модифікованого вірусу простого

герпесу I типу (CERPASS, RPL-002-18, NCT04050436) у 180 пацієнтів з шПКК пізніх стадій, набір яких був повністю завершений до серпня 2022 року. Це дослідження з прямим порівнянням стандартного застосування цеміплімабу із застосуванням цеміплімабу плюс RP1 (онколітичної вакцини) станом на вересень 2022 року ще не надало отримані дані.

Той самий онколітичний вірус (RP1) наразі використовується при немеланомних ракових пухлинах шкіри (НМРШ), в тому числі шПКК, у пацієнтів, які раніше не отримували анти-PD-1 препарати, а також у пацієнтів, у яких анти-PD-1 препарати виявилися неефективними (IGNYTE, RPL-002-16, NCT03767348) [166]. У пацієнтів, рефрактерних до анти-PD-1 препаратів, RP1 комбінується з антитілом до PD-1 ніволумабом, і перші дані були представлені на конференції Американського товариства клінічної онкології (ASCO) 2022 року. З 15 пацієнтів з шПКК, які отримували цю комбінацію, 46,6% (n=7) продемонстрували повну відповідь, і 2 (13,2%) – часткову відповідь. Медіана тривалості відповіді на лікування не була досягнута.

11.1.5. Комбінація імунотерапії з EGFRi

Два дослідження оцінювали комбінацію антитіл до PD-1/PD-L1 інгібіторів до рецепторів EGF. Дослідження I-TACKLE (NCT03666325) включило 43 пацієнтів з шПКК пізніх стадій. 16% пацієнтів раніше отримували хіміотерапію, а 49% пацієнтів - променеву терапію [167]. Пацієнти отримували пембролізумаб по 200 мг кожні 3 тижні як імунну терапію першої лінії та у разі прогресування захворювання переводилися на комбінацію пембролізумабу з щотижневим застосуванням цетуксимабу 250 мг/м². 44% пацієнтів мали об'єктивну відповідь на пембролізумаб (ПВ: 12, ЧВ: 7), з яких у 4 (21%) у подальшому виник рецидив. 2 з цих пацієнтів отримували пембролізумаб/цетуксимаб, і в обох цих пацієнтів була досягнута часткова відповідь. 56% пацієнтів не досягли об'єктивної відповіді після застосування пембролізумабу як терапії першої лінії (8 СЗ (стабільне захворювання), 15 ПЗ (прогресування захворювання)), і 21/23 пацієнтів у подальшому отримували пембролізумаб/цетуксимаб. У 8 пацієнтів (38%) була досягнута об'єктивна відповідь (ПВ: 3, ЧВ: 5), у той час як 61% не продемонстрували такої відповіді (СЗ: 8, ПЗ: 5).

Клінічне дослідження Альянсу клінічних досліджень в онкології у співпраці з Національним онкологічним інститутом (NCI) наразі проводить лікування пацієнтів з шПКК пізніх стадій антитілом до ліганду PD-1 авелумабу разом з цетуксимабом або без нього (NCT03944941). Станом на вересень 2022 року не повідомлялося ніяких даних з цього дослідження.

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови лікарський засіб авелумаб в Україні незареєстрований.

11.1.6. Інші дослідження

Дослідження з вивчення виживаності та епідеміології при застосуванні цеміплімабу (CASE, NCT03836105 [168]) є проспективним дослідженням з безпечності та ефективності цеміплімабу у пацієнтів з шПКК пізніх стадій в умовах реальної клінічної практики. Проміжні результати на основі даних 196 пацієнтів з медіаною віку 76 років були представлені на конференції ESMO 2022 року [169]. Більшість пацієнтів мали місцевопоширену шПКК (63,3%), а інші – метастатичну шПКК (36,7%). 42,9% пацієнтів раніше отримували променеву терапію, у 75% пацієнтів раніше виконувалося хірургічне втручання, і 45,4% пацієнтів раніше отримували системну терапію, перш ніж вони були включені у дослідження CASE. Частота відповіді на лікування становила 37,4%, в тому числі 9,8% повних відповідей. Частота контролю захворювання (ЧКЗ) становила 54,6%. Лише 5 пацієнтів (2,6%) потребували дострокового припинення лікування через серйозні небажані явища, 1 пацієнт помер через пов'язаний з лікуванням пневмоніт.

Міжнародне обсерваційне двокогортне багатоцентрове дослідження («CEMISKIN»), в якому використовуються проспективна та ретроспективна когорти, наразі проводиться в

Німеччині, Австрії і Швейцарії. Приблизно 70 дослідницьких центрів включають пацієнтів, які отримують лікування цеміплімабом з приводу шПКК пізніх стадій. Це неінтервенційне дослідження (НІД) планує набрати загалом 400 пацієнтів (200/когорті). Метою є оцінити ефективність та переносимість цеміплімабу в умовах реальної клінічної практики.

Ригосертиб, інгібітор polo-подібної кінази 1 (PLK1), оцінюється у відкритому дослідженні II фази у пацієнтів з рецесивним дистрофічним бульозним епідермолізом, асоційованим з місцевопоширеною/метастатичною шПКК (номер EudraCT: 2016-003832-19).

12. Міркування щодо лікування в імуноскомпроментованих пацієнтів

Наразі існують обмежені доказові дані з рандомізованих контрольованих досліджень і нерандомізованих досліджень, які б дозволяли визначати тактику ведення шПКК у імуноскомпроментованих пацієнтів. Важливим є ведення тісного діалогу та прийняття рішень за допомогою мультидисциплінарного консиліуму, в якому будуть брати участь пацієнти, дерматологи, онкологи, хірурги, клініцисти-спеціалісти з трансплантації та інші відповідні медичні працівники [170,171].

12.1. Первинна шПКК

Існує невелика кількість доказових даних, отриманих у проспективних рандомізованих дослідженнях, що вказують на те, що первинні шПКК у імуноскомпроментованих пацієнтів потребують суттєво відмінних підходів до ведення у порівнянні з загальною популяцією [172,173]. Проте, враховуючи підвищений ризик і потенційно атипову клінічну картину та гірші клінічні наслідки у імуноскомпроментованих пацієнтів, рівень підозри на можливу шПКК має бути високим, порогові значення для виконання біопсії мають бути відповідно низькими [170,174,175], і підтверджені шПКК можуть бути розцінені як «низького ризику» для цілей прийняття рішень з ведення (Stratigos 2023 part 1) [2,176,177].

Хірургічні втручання: Зазвичай рекомендується, що шПКК високого ризику у імуноскомпроментованих пацієнтів вимагають більш агресивних хірургічних втручань, але оптимальні відступи резекції та роль MOM / інтраопераційної оцінки країв чітко не встановлені [170,173,178,179]. Існує мала кількість даних щодо частоти післяопераційних ускладнень, в тому числі інфекцій та виникнення потреби в профілактичному призначенні антибактеріальних лікарських засобів [180]. Було показано, що застосування сиролімусу асоціюється з більш частими випадками розходження країв операційної рани, але це зазвичай не є підставою для відміни цього препарату перед хірургічним втручанням [178,181].

Променева терапія: Хоча променева терапія не є першим варіантом лікування при більшості первинних шПКК, особливо з огляду на те, що пацієнти з порушенням імунної функції часто більш молодого віку, і у них можуть розвиватися множинні первинні шПКК у межах певної анатомічної ділянки, що перешкоджає подальшому застосуванню цього методу лікування у цій ділянці, він все ж залишається важливим підходом до лікування, коли хірургічне втручання є неприйнятним [178].

12.2. Місцевопоширена (мпшПКК) і метастатична шПКК (мшПКК)

Для пацієнтів з шПКК пізніх стадій з порушенням імунної функції існують певні особливі міркування щодо використання інгібіторів імунних контрольних точок, хіміотерапії та інгібіторів EGFR у порівнянні з пацієнтами з нормальною імунною функцією і додаткової стратегії модифікації імуносупресії в деяких випадках [170,178,182]. Що стосується стандартної хіміотерапії, важливими аспектами, які мають враховуватися у пацієнтів з порушенням імунної функції, є коригування дози в залежності від стану трансплантату, ретельний моніторинг функції алотрансплантату та потенційні взаємодії з лікарськими засобами, такими як інгібітори кальциневрину і противірусні препарати [182]. Інформація щодо використання анти-EGFR інгібіторів, таких як цетуксимаб, обмежена повідомленнями про окремі клінічні випадки [183-185]. Повідомлялося про значущі ускладнення, в тому числі нейтропенію, інфекції, порушення функції печінки [182] і фатальні токсичні реакції з боку легень, у реципієнтів трансплантатів легень, які отримували цетуксимаб [186].

Пілотні клінічні дослідження з оцінки імунотерапії анти-PD1 інгібіторами контрольних імунних точок (KIT) не включали осіб з порушенням імунної функції [115,124], та інформація щодо безпечності та ефективності таких препаратів у цих пацієнтів обмежена повідомленнями про окремі клінічні випадки, ретроспективними дослідженнями серії клінічних випадків та єдиним дослідженням I фази [187]. Відповідний досвід лікування на сьогоднішній день був отриманий переважно у пацієнтів з порушенням імунної функції з меланомою, але наразі стають доступними все більше даних щодо шПКК [188-197]. Не існує ніяких консенсусних настанов щодо використання KIT у пацієнтів з імуносупресією, і рішення про таке лікування має прийматися на індивідуальній основі за результатами консультацій між пацієнтом і мультидисциплінарною групою спеціалістів, які займаються веденням цього пацієнта. Основними аспектами, які слід враховувати, є високий ризик відторгнення алотрансплантату у реципієнтів трансплантатів органів (РТО), тип алотрансплантату та варіанти замісної терапії у разі неприживлення алотрансплантату, а також ймовірність того, що ефективність лікування може бути знижена внаслідок порушення імунної функції. Проте враховуючи доступні на сьогоднішній день дані, було запропоновано, щоб KIT пропонувалися реципієнтам трансплантату нирок з шПКК пізніх стадій, якщо хірургічне втручання та/або променева терапія виявилися неефективними, і щоб ці препарати були терапією першої лінії перед хіміотерапією та засобами таргетної терапії [198].

Механізм, опосередкований PD1, є критичним для підтримки толерантності до алотрансплантату. У РТО блокада PD1 збільшує ризик відторгнення алотрансплантату [188]. Пов'язані з імунною функцією небажані явища при застосуванні KIT можуть впливати на функцію алотрансплантату, а імуносупресивні препарати можуть знизити ефективність терапії KIT [198]. На сьогоднішній день повідомлялося про дані, отримані від приблизно 40 РТО з метастатичною шПКК: частота контролю захворювання варіювала від 30% до 50%, з рівнями відторгнення трансплантату приблизно 40% [188-193,195-202]. В усіх випадках паралельне регулювання імуносупресії, найімовірніше, буде відігравати важливу роль у характері відповіді на KIT [198]. Зниження ризику відторгнення трансплантату шляхом зменшення або припинення імуносупресії або переведення пацієнта на інгібітори mTOR є неоднозначним і було поставлене під сумнів при меланомі [203]. Існують деякі доказові дані, що вказують на те, що при метастатичній шПКК цей підхід може розглядатися, як і періінфузійне застосування стероїдів [197,201,204,205], і з огляду на існуючі на сьогоднішній день доказові дані нещодавно було запропоновано, щоб перед початком застосування KIT використовувалася схема подвійної імуносупресії шляхом комбінування інгібіторів mTOR і або кортикостероїдів, або інгібіторів кальциневрину [198]. Це слід враховувати у контексті пов'язаних з алотрансплантатами ризиків (відторгнення та його подальшого лікування) і ризику прогресування пухлини. В кінцевому рахунку всі відповідні клінічні рішення мають прийматися з використанням мультидисциплінарного підходу. Вселяє оптимізм те, що навіть після відторгнення трансплантату через терапію KIT повідомлялося про випадки успішної повторної трансплантації [206]. Про використання блокади PD1 при метастатичній шПКК також повідомлялося у людей, які живуть з ВІЛ, і у пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, хоча в останній групі були отримані нижчі значення частоти контролю захворювання [194].

На сьогоднішній день критично важливим є проведення проспективних досліджень для більш детальної оцінки ефективності та безпечності KIT у пацієнтів з порушенням імунної функції, і кілька таких досліджень наразі проводяться (NCT04339062; NCT03816332). Інші питання, які необхідно з'ясувати у майбутньому, включають розуміння того, як відокремити алореактивну імунну дію від протипухлинної імунної дії, ідентифікацію біомаркерів для пацієнтів з порушенням імунної функції, які можуть отримати користь від терапії KIT, і біомаркерів для раннього виявлення відторгнення алотрансплантату [198].

12.3. Наявність шПКК до трансплантації та повторна трансплантація після виникнення шПКК

Пацієнти з наявністю в анамнезі шПКК до трансплантації зустрічаються все частіше [174]. Консенсусна настанова, підготовлена Міжнародною групою зі співпраці з питань раку шкіри при трансплантації, з огляду на ризик і кінетику метастазів шПКК рекомендує, щоб у разі шПКК низького ризику не витримувався ніякий період очікування перед виконанням трансплантації, а у разі шПКК високого ризику цей період має становити 2-4 роки, в залежності від статусу за наявністю периневральної інвазії та інших факторів ризику; у разі шПКК з метастазами у лімфатичні вузли рекомендується витримати 5-річний період очікування, а у разі наявності віддалених метастазів трансплантація майже завжди є протипоказаною [170,174]. Проте ситуація в цій сфері швидко змінюється з появою більш ефективних засобів лікування шПКК пізніх стадій [206]. Час до виникнення першої шПКК є значно коротшим у РТО, які мали шПКК до трансплантації, і є подібним до інтервалу між виникненням першого та другого раку у пацієнтів, які не мали шПКК до трансплантації [207]. Роль підтримувальної імуносупресії на основі інгібіторів mTOR та хіміопрофілактики на основі ретиноїдів у зниженні цього ризику точно не з'ясована, але у такому випадку показаний ретельний нагляд [207]. Для РТО, які мають в анамнезі шПКК до трансплантації та у яких розглядається можливість повторної трансплантації, також слід враховувати спостережуваний підвищений ризик розвитку агресивної шПКК після отримання другого трансплантату [208].

13. Найкраща підтримувальна терапія

Хоча варіанти лікування при шПКК продовжують розширюватися, все ще є група пацієнтів, які не можуть бути вилікувані та часто залишаються зі звиразкованою пухлиною, що росте. Спочатку в таких випадках може застосовуватися паліативне лікування, таке як місцеве хірургічне втручання, ПТ або електрохіміотерапія, щоб спробувати контролювати поширення пухлини та полегшити симптоми [209]. ПТ часто використовується для полегшення болю, зменшення кровотечі та обмеження поширення пухлини у функціональних ділянках, таких як око або лицевий нерв [210]. Можуть застосовуватися гіпофракціоновані схеми (24-35 Гр у 3-6 фракціях) або однократна доза (16-20 Гр) в залежності від локалізації пухлини, функціонального статусу (фізичного та психічного стану) пацієнта [210,211].

Якщо ніяка подальша (паліативна) терапія не є бажаною або можливою, в центрі уваги ведення такого пацієнта є його якість життя. З пацієнтом необхідно обговорити його особисті бажання, потреби та цінності. Підтримувальна терапія включає догляд за ранами і контроль болю, харчову і психологічну підтримку. Рекомендується консультування з групою спеціалістів з паліативної медичної допомоги [212].

Якість життя може серйозно погіршитися і тому її слід ретельно контролювати [213]. Алгоритм «Сходи знеболювання» Всесвітньої організації охорони здоров'я є корисним інструментом для належного контролю болю [214]. Знеболювальними засобами першої лінії є парацетамол або нестероїдні протизапальні засоби, а на наступному етапі можуть призначатися опіоїди. Нанесення морфінового гелю може бути корисним при ранах невеликого розміру [215,216].

Для запобігання виникненню неприємного запаху пухлину необхідно щодня ополіскувати водопровідною водою або розчином дезінфектанту, який містить 0,9% розчин натрію хлориду або повідон-йод у 2% або 10% розчині [217]. Перев'язки з використанням засобів на основі срібла і меду є ефективними для зменшення виділень з рани і неприємного запаху у разі утворення злоякісних некротичних виразок [218]. Також можна розглянути місцеве застосування або пероральний прийом метронідазолу (250 мг, тричі на добу впродовж 7-10 днів) [219]. Мацерації шкіри навколо пухлини внаслідок виділення ексудату можна запобігти нанесенням пасти оксиду цинку або силіконового гелю на сусідні ділянки шкіри. Використання пов'язок з кальцію альгінатом, з ксилометазоліном або з адреналіном (1:1000) чи з нітратом срібла може тимчасово зупинити невелику кровотечу [219].

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови пов'язки з ксилометазоліном або з адреналіном (1:1000) чи з нітратом срібла в Україні не використовуються.

Настанова Товариства інтегративної онкології і ASCO 2022 року надала рекомендації, що ґрунтуються на доказових даних, щодо інтегративних підходів до контролю болю у пацієнтів з раком, що включають масаж, акупунктуру, рефлексологію або акупресуру [220].

14. Подальше спостереження

Прогнозування та ідентифікація пацієнтів з шПКК високого ризику, які потребують ретельного нагляду, є суттєвими проблемами у веденні шПКК з огляду на відсутність клінічно значущих біомаркерів або системи стадіювання з надійною високою прогностичною цінністю [221,222]. Нещодавно виконаний систематичний огляд виявив значну неузгодженість між різними настановами стосовно здійснення подальшого спостереження у пацієнтів з шПКК і вказав на необхідність проведення рандомізованих клінічних досліджень [223].

шПКК, як правило, виникають у пацієнтів похилого віку з множинними супутніми захворюваннями, часто з функціональним статусом за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи на рівні >1 балу та часто асоціюються з наявністю кількох різних пухлин на різних стадіях прогресування кератиноцитарного раку шкіри. Таким чином, цілями подальшого спостереження у цій особливій когорті геріатрично-онкологічних пацієнтів за деякими аспектами відрізняються від цілей при інших типах раку [7]. Звичайно, цілі подальшого спостереження у пацієнтів, які мають шПКК високого ризику, включають раннє виявлення рецидиву (як місцевого, так і віддаленого) і вторинних ракових пухлин, клінічну і радіографічну оцінку відповіді на лікування, оцінку побічних ефектів фармацевтичного лікування і навчання пацієнтів та їхніх родичів. Проте воно має додатково включати обґрунтування наявності потреби в альтернативних сучасних засобах лікування, особливо для пацієнтів з обширним полем канцеризації та множинними первинними шПКК або для РТО [224,225], і оцінку ослабленості пацієнта, якості та очікуваної тривалості життя [226].

14.1. Визначення пухлин / пацієнтів високого ризику

Для визначення шПКК високого ризику використовуються різні системи стадіювання і критерії, що були описані в Частині 1 цієї настанови.

Бокс 14 Подальше спостереження.

Рекомендація, зроблена на основі консенсусу	
GPP	За пацієнтами з шПКК слід здійснювати подальше спостереження для виявлення рецидивів і розвитку нового НМРШ та меланоми. Подальше спостереження в усіх пацієнтів має включати регулярні клінічні огляди, в тому числі огляд всієї поверхні шкіри та огляд і пальпацію ділянки виконаної резекції, шляхів транзиту і регіонарних лімфатичних вузлів, а також надання пацієнтам порад щодо самостійних оглядів шкіри. Частота візитів і візуалізаційних обстежень у рамках подальшого спостереження залежить від наявних характеристик ризику для пацієнта з шПКК: звичайна первинна пухлина низького або високого ризику, поширене захворювання або метастази в регіонарні лімфатичні вузли, наявність імуносупресії (детальніше описано в Таблиці 3). Сила консенсусу: 100%.

Таблиця 1

Відповіді на лікування у проспективних дослідженнях з вивчення анти-PD-1 препаратів, схвалених на сьогоднішній день в Європі для радикального лікування при шПКК пізніх стадій, що були опубліковані за період з 2000 року по 1 листопада 2022 року: Анти-PD-1 препарат цеміплімаб.

Дослідження	Дизайн дослідження, медіана тривалості періоду подальшого спостереження	Пацієнти, Тип шПКК N		Схема лікування	Відповідь	Вживаність
Migden, 2018 [115]	Фаза 1, відкрите, багатоцентрове 11 місяців	26	10 Мп 8 Метастази в регіонарні лімфатичні вузли 8 Віддалені метастази 14 Метастази в регіонарні лімфатичні вузли 45 Віддалені метастази	Цеміплімаб 3 мг/кг в/в кожні 2 тижні	Найкраща ЗЧВ 50% 13 ЧВ	Не повідомлялося Медіана тривалості відповіді на лікування: не досягнута
Migden, 2018 [115]	Фаза 2, нерандомізоване, міжнародне, опорне дослідження (Група 1) 7,9 місяця	59		Цеміплімаб 3 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні	Найкраща ЗЧВ 47,5% 4 ПВ 24 ЧВ	1-річна ЗВ: не досягнута (за розрахунковою оцінкою 81%) 1-річна ВБП: не досягнута (за розрахунковою оцінкою 53%) Медіана тривалості відповіді на лікування: не досягнута
Rischin, 2020 [119]	16,5 місяця				Найкраща ЗЧВ 49% 10 ПВ 19 ЧВ	Медіана ВБП: не досягнута Медіана тривалості відповіді на лікування: не досягнута
Rischin, 2021 [120]	18,5 місяця				ЗЧВ: 51% 12 ПВ 18 ЧВ	Медіана тривалості відповіді на лікування: не досягнута
Rischin, 2020 [119]	Фаза 2, нерандомізоване, дослідження схваленої схеми	56	12 Метастази в регіонарні лімфатичні вузли	Цеміплімаб 350 мг внутрішньовенно кожні 3 тижні	Найкраща ЗЧВ 41% 3 ПВ 20 ЧВ	Медіана ВБП: не досягнута Медіана тривалості відповіді на лікування: не досягнута

	лікування у фіксованих дозах (Група 3) 8,1 місяця		43 Віддалені метастази			
Rischin, 2021 [120]	17,3 місяця				ЗЧВ: 42,9% 9 ПВ 15 ЧВ	Медіана тривалості відповіді на лікування: не досягнута
Migden, 2020 [121]	Фаза 2, нерандомізоване, міжнародне, опорне дослідження (Група 2) 9,3 місяця	78	78 Мп	Цеміплімаб 3 мг/кг внутрішньовенно кожні 2 тижні	ЗЧВ 44% ПВ 13% ЧВ 31%	1-річна ВБЗ: 87,8%, Медіана тривалості відповіді на лікування: не досягнута
Rischin, 2021 [120]	15,5 місяця				ЗЧВ: 44,9% 10 ПВ 25 ЧВ	Медіана тривалості відповіді на лікування: не досягнута

ПВ – повна відповідь; ЧКЗ – частота контролю захворювання (ПВ + ЧВ + СЗ); СЗВ – специфічна для основного захворювання виживаність; міс – місяці; ЗЧВ – загальна частота відповіді (ПВ + ЧВ); ЗВ – загальна виживаність; ПЗ – прогресування захворювання; ВБП – виживаність без прогресування; ЧВ – часткова відповідь; СЗ – стабільне захворювання; тиж – тижні.

Таблиця 2

Відповіді на лікування та схеми застосування препаратів у проспективних дослідженнях EGFRi, що призначалися для лікування шПКК пізніх стадій, що були опубліковані за період з 2000 року по 1 листопада 2022 року.

Посилання	Дизайн дослідження	Пацієнти, N	Тип шПКК	Схеми лікування	Відповідь	Вживаність
Антитіла до EGFR						
Maubec, 2011	Фаза II, відкрите, неконтрольоване багатоцентрове дослідження	36	33 Нерезектабельні захворювання 3 Метастатичне захворювання	Цетуксимаб Початкова доза 400 мг/м ² з наступним застосуванням у дозі 250 мг/м ² один раз на тиждень впродовж мінімум 6 тиж	ЗЧВ: 28% ЧКЗ: 69% 8 ПВ 8 ЧВ	Середня ЗІ 8,1 міс Медіана ВБІ 4,1 міс
Preneau, 2014	Відкрите, одноцентрове, нерандомізоване дослідження	20	Мп	6 Цетуксимаб Початкова доза 400 мг/м ² з наступним застосуванням у дозі 250 мг/м ² один раз на тиждень 9 Цетуксимаб за описаною вище схемою + Карбоплатин 300 мг/м ² один раз на місяць 5 Цетуксимаб + ПТ Цетуксимаб за описаною вище схемою, ПТ: 60–70 Гр	ЗЧВ: Ц: 33% Ц-К: 37,5% Ц-ПТ: 80% ЧКЗ: Ц: 50% Ц-К: 87,5% Ц-ПТ: 100%	ЗВ: 11,1 міс Ц: 2,5 Ц-К: 5,6 Ц-ПТ: 3 ВБІ: 5,7 міс Ц: 1,3 Ц-К: 2,8 Ц-ПТ: 1,6
Joseph, 2018	Одноцентрове дослідження	8	Неоперабельне захворювання	Цетуксимаб + ПТ Цетуксимаб у початковій дозі 400 мг/м ² впродовж 7 днів до ПТ, з наступним застосуванням у дозі 250 мг/м ² один раз на тиждень впродовж всього часу проведення ПТ	6 ПВ 1 ЧВ 1 ПЗ	2-р ВБІ 83,3% 2-р СКІ 87,5%
Foote, 2014	Фаза II, неконтрольоване, одноцентрове дослідження	16	14 Мп 2 Метастатичне захворювання	Панітумумаб 6 мг/кг кожні 2 тижні впродовж максимум 9 циклів	ЗЧВ: 31%	Медіана ЗВ: 1 міс Медіана ВБІ 8 міс
Інгібітори тирозинкінази EGFR						
William, 2017	Фаза II, неконтрольоване дослідження	40/37 підлягає оцінці	27 локорегіональними рецидивами 4 Мп 9 Метастатичне захворювання	Гефітиніб 250 мг/добу перорально	ЗЧВ 16% ЗЧВ при мшПКК: (ЧКЗ 51%)	Медіана ЗІ 12,9 міс Медіана ВБІ 3,8 міс
Gold, 2018	Фаза II, неконтрольоване одноцентрове дослідження	29	шПКК з локорегіональними рецидивами або метастатичні шПКК	Ерлотиніб 150 мг/добу перорально (зі стратегією зниження дози, описаною для цього дослідження)	ЗЧВ 10% ЧКЗ 72% 3 ЧВ, 18 СЗ, 8 ПЗ	Медіана ЗВ: 1 міс Медіана ВБІ 4,7 міс

Ц – монотерапія цетуксимабом, Ц-К – цетуксимаб у комбінації з карбоплатином; ПВ – повна відповідь; Ц-ПТ – цетуксимаб у комбінації з променевою терапією; шПКК – ПКК шкіри; ЧКЗ – частота контролю захворювання (ПВ + ЧВ + СЗ); Мп – місцевопоширене захворювання; міс – місяці; мшПКК – метастатична шПКК; ЗЧВ – загальна частота відповіді (ПВ + ЧВ); ЗВ – загальна виживаність; ПЗ – прогресування захворювання; ВБП – виживаність без прогресування; ЧВ – часткова відповідь; СЗ – стабільне захворювання; СКВ – специфічна для ПКК виживаність; тиж – тижні.

14.1.1. Оцінка ризику виникнення місцевого рецидиву

За даними доступної на сьогоднішній день літератури найвищий ризик виникнення місцевих і віддалених рецидивів спостерігається у перші 2 роки після діагностування шПКК [227]. Першою ділянкою метастатичного поширення є лімфатичний вузол, тому при подальшому спостереженні за допомогою як клінічних, так і радіологічних методів обстеження необхідно зосереджувати увагу на цих ділянках. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам з імуносупресією, таким як люди з супутніми захворюваннями крові або ятрогенною імуносупресією (РТО або інші категорії пацієнтів), для яких повідомлялося про виникнення метастазів у регіонарні лімфатичні вузли через 6,7 місяця після діагностування первинної пухлини [228].

14.1.2. Оцінка ризику виникнення віддалених метастазів

У великому дослідженні, в якому оцінювалися 3455 пухлин у 2522 пацієнтів, у 116 (4,5%) пацієнтів виникли метастази у лімфатичні вузли, а у 26 пацієнтів з метастазами у лімфатичні вузли виникли підтверджені радіологічними методами віддалені метастази. Середній час до виникнення першого метастазу в лімфатичний вузол становив 0,83 (1,29) і 0,98 (1,18) року, і в 26 зі 105 (24,8%) та в 8 з 26 (31%) пацієнтів була імуносупресія. Загалом 103 зі 105 пацієнтів (98,1%) з метастазами у лімфатичні вузли отримали терапію (хірургічне втручання, променеву терапію та/або хіміотерапію), спрямовану на лікування метастазів у лімфатичні вузли. У 18 з 26 пацієнтів (69%) виникли віддалені метастази після ізолюваного спостереження за раніше пролікованими ад'ювантною терапією метастазами у лімфатичні вузли, у той час як у 8 з 26 пацієнтів (31%) виникли одночасно метастази у лімфатичні вузли та віддалені метастази під час подальшого спостереження, з наступним підтвердженням того, що джерелом цих метастазів є шПКК [227].

14.1.3. Оцінка ризику виникнення множинних пухлин

Пацієнти з множинними шПКК мають більш високий ризик виникнення метастазів у лімфатичні вузли та місцевого рецидиву. З огляду на це пацієнти з множинними пухлинами (2-10 пухлин) будуть отримувати користь від програм ретельного спостереження, особливо якщо це супроводжується імуносупресією [229].

14.1.4. Оцінка ризику у пацієнтів з порушенням імунної функції

У реципієнтів трансплантатів солідних органів (РТСО) спостерігався підвищений у разів ризик виникнення шПКК, і у них можуть виникати більш агресивні шПКК у порівнянні з пацієнтами з нормальною імунною функцією. Було показано, що ретельний дерматологічний нагляд разом з лікуванням, спрямованим на поле ураження, може зменшити агресивність перебігу захворювання [230].

Дилема щодо надання клінічно значущих і достовірних рекомендацій щодо подальшого спостереження при шПКК, що ґрунтуються на доказових даних, пов'язана з відсутністю досліджень, що оцінюють гетерогенні характеристики пацієнтів, що хворіють на шПКК.

15. Взаємодія з пацієнтом

У разі діагностування звичайної первинної шПКК клініцисту потрібно буде надати інформацію про тип діагностованої шПКК і ризик рецидиву або метастазів. Пацієнтам необхідно нагадати, що більшість шПКК є високодиференційованими пухлинами, для яких властивий низький ризик рецидиву та/або метастазів. Пацієнти можуть потребувати підтримки

від спеціалізованих клінічних медсестер у разі виконання спотворюючих хірургічних втручань або необхідності повідомлення поганих новин та пропонування доступу до підтримувальних послуг, якщо вони є необхідними. Слід обговорити питання самостійних оглядів для діагностування нових первинних пухлин та виявлення лімфатичних вузлів в дренуючих ділянках.

Пацієнтів з шПКК також необхідно інформувати про різні методи лікування, і коли це доречно, обговорюються з пацієнтом/його родиною/особами, які піклуються про пацієнта. Також необхідно пояснити потенційні наслідки передбаченого лікування. Пацієнти мають бути поінформовані про те, що променева терапія не є найкращим варіантом лікування для груп людей молодого віку, оскільки обумовлені променевою терапією рубці можуть погіршитися з часом та існує ризик розвитку вторинних злоякісних захворювань, хоча він є дуже низьким.

Хірургічне втручання при пухлинах високого ризику не повинно бути менш оптимальним у пацієнтів похилого віку, оскільки наслідками несвоєчасного оптимального лікування можуть бути пухлини, що важко піддаються лікуванню, з подальшим незадовільним загальним станом пацієнта та можливим впливом на смертність. Проте важливо враховувати захворювання пацієнта, а варіанти лікування завжди мають обговорюватися з пацієнтами, їх родинами або особами, які піклуються про пацієнтів, навіть після обговорень питання членами міждисциплінарної групи спеціалістів.

Необхідно надати брошуру з інформацією, де викладені факти про ПКК, оскільки ці пухлини є другим за частотою типом раку шкіри після базальноклітинних карцином. Необхідно пояснити пацієнту фактори ризику, такі як хронічний вплив сонячного опромінення, генетичні фактори та фактори з боку організму-хазяїна, такі як світла шкіра, імуносупресія або наявність синдромів, що характеризуються підвищеною схильністю до розвитку раку шкіри, таких як пігментна ксеродерма та альбінізм. У пацієнтів з шПКК і наявністю в сімейному анамнезі раку матки та/або кишечника клініцисти повинні обговорити питання генетичного консультування і тестування для визначення генів, відповідальних за корекцію неспарених основ ДНК, з метою виключення синдрому Лінча або синдрому спадкового неполіпозного раку ободової кишки (НПРОК). Якщо наявність мутації генів підтверджена, пацієнтам буде запропоновано скринінгове обстеження на виявлення раку ободової кишки та матки, і важливо, щоб ці пацієнти були проконсультовані генетиками, які спеціалізуються в онкології, та іншими спеціалістами.

У пацієнтів можуть використовуватися різні типи розкладів спостереження в залежності від віку, локалізації пухлини, гістологічного підтипу, наявних у минулому первинних пухлин, рецидивів та інших факторів з боку організму-хазяїна, таких як імуносупресія. Необхідно обговорити ризик рецидиву з врахуванням характеристик пухлини та інших факторів ризику. Пацієнтам слід надати рекомендації щодо того, як виконувати самостійні огляди. У пацієнтів з імуносупресією рекомендується здійснювати спостереження пожиттєво, в ідеалі – в спеціалізованих клініках, які мають досвід ведення таких складних пацієнтів. Пацієнтам також необхідно надати поради щодо захисту від сонячного опромінення і того, як використовувати лікування у разі наявності поля канцеризації у себе вдома за допомогою засобів для місцевого нанесення у застосовних випадках.

Одне якісне дослідження оцінювало потреби та побажання пацієнтів з шПКК, які потребували лікування та подальшої медичної допомоги: пацієнти зазначали, що отримання ними чіткої інформації щодо самостійних оглядів зменшило б потребу у виконанні візитів у рамках спостереження і що вони надавали перевагу отриманню такої інформації у роздрукованому вигляді. Пацієнти надавали перевагу періодичним візитам у рамках спостереження з можливістю приходити на візити у проміжках між запланованими візитами у разі виявлення підозрілих нових вогнищ і вважали, що самостійне виявлення раку або виконання самостійного огляду шкіри всієї поверхні тіла є занадто важким [231].

Таблиця 3

Консенсусні рекомендації щодо розкладу спостереження для пацієнтів з наявністю в анамнезі шПКК, що пропонуються EADO-EDF-ESTRO-UEMS-

		Клінічні огляди/загальні медичні огляди				Ультразвукове обстеження лімфатичних вузлів або навколоушної слинної залози				КТ, МРТ, ПЕТ/КТ			
Рік спостереження		1	2	3-5	6+	1	2	3-5	6+	1	2	3	4+
шПКК	Низький ризик	12 міс	12 міс	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Високий ризик ^a	3-6 міс	3-6 міс	12 міс ^b	12 міс ^b	3-6 міс	3-6 міс	-	-	-	-	-	-
	мшПКК або мшПКК	3 міс	3 міс	3 міс	6-12 міс	3-6 міс	3-6 міс	3-6 міс	6-12 міс	3-6 міс	3-6 міс	3-6 міс	В залежності від відповіді
	IC ^c	Кожні 3-6 міс позитивно + відповідно до характеристик шПКК				Відповідно до характеристик індивідуальних шПКК				Відповідно до характеристик індивідуальних шПКК			

Подальше спостереження також буде залежати від індивідуальних симптомів і відповіді на лікування. Консенсус: 100%.

КТ – комп'ютерна томографія; EADO – Європейська асоціація дерматоонкології; EDF – Європейський дерматологічний форум; ESTRO – Європейське товариство з променевої терапії та онкології; EORTC – Європейська організація з дослідження та лікування онкологічних захворювань; IC – імуносупресія; мшПКК – місцевопоширена плоскоклітинна карцинома шкіри; шПКК – метастатична шПКК; міс – місяці; МРТ – магнітно-резонансна томографія; ПЕТ – позитронно-емісійна томографія; UEMS – Європейський союз медичних спеціалістів.

Пацієнти з шПКК високого ризику відповідно до визначення настанови EADO (Stratigos et al. Part 1). Оскільки незалежний прогностичний ефект факторів високого ризику не вивчався послідовно, рекомендується враховувати результати оцінки індивідуального ризику для прийняття рішень щодо спостереження.

В залежності від індивідуального профілю ризиків.

РТО, пацієнти з хронічним лімфоцитарним лейкозом або з пігментною ксеродермою.

Підсумковий бокс з рекомендаціями

Ключові тези для клінічної практики	Рекомендація	КР
1. Хірургічна резекція первинної шПКК	Як стандартне лікування має виконуватися хірургічна резекція з гістологічним контролем. Метою хірургічного втручання шПКК має бути повна резекція (R0) з гістологічним підтвердженням відсутності тканини пухлини в периферичних і глибоких краях резекції. При великих пухлинах або пухлинах голови та шиї може бути виконана панч або інцизійна біопсія для гістологічного підтвердження та планування подальшої повної резекції. У разі виявлення позитивних на залишки пухлини країв резекції має бути виконана повторна резекція в операбельних випадках.	A
2. Хірургічне втручання та безпечні відступи	При шПКК низького ризику необхідно виконувати резекцію з клінічним безпечним відступом шириною 5 мм. При шПКК з факторами високого ризику необхідно виконувати резекцію з клінічним безпечним відступом шириною 6–10 мм або методом хірургічного втручання з мікрографічним контролем. Хірургічне втручання з мікрографічним контролем має розглядатися як підхід до лікування шПКК у ділянках, чутливих до порушення функції / косметичних дефектів.	B
3. Закриття рани	Якщо R0-резекція не підтверджена гістологічно, необхідно уникати закриття рани з переміщенням місцевих тканин (клаптями).	GPP
4. Терапевтична лімфодисекція	Терапевтична лімфодисекція має виконуватися у пацієнтів з метастазами у лімфатичних вузлах, виявлених клінічно або за результатами візуалізаційних обстежень і підтверджених за допомогою цитології або біопсії. Обсяг хірургічної резекції визначається хірургом у співпраці з мультидисциплінарним консилиумом.	B
5. Селективна лімфодисекція при шПК стадії N0	Селективна лімфодисекція не повинна виконуватися при шПКК стадії N0.	X
6. Селективна дисекція шийних лімфатичних вузлів при мшППК з метастазами у навколоушну слинну залозу	Селективна дисекція шийних лімфатичних вузлів може обговорюватися та пропонуватися при метастатичній шПКК з метастазами у привушну слинну залозу.	C
7. Деструктивні методи лікування при шПКК	Деструктивні методи лікування, такі як електродесикація та кюретаж, кріотерапія, ФДТ і лазерна хірургія не повинні виконуватися при лікуванні первинних інвазивних шПКК. Винятки можуть розглядатися при шПКК малих розмірів та/або множинних шПКК, локалізованих у ділянках низького ризику, де хірургічне втручання та/або ПТ не є можливим або матиме неприйнятні наслідки.	GPP
8. Радикальна первинна ПТ	Первинна променева терапія має розглядатися як альтернатива хірургічному втручанню при неоперабельних пухлинах або пухлинах, які складно оперувати, або за відсутності згоди пацієнта на хірургічну резекцію.	B
9. Післяопераційна ПТ	Післяопераційна променева терапія має розглядатися після хірургічної резекції при шПКК з позитивними краями, для якої повторна резекція не є можливою.	B

10. Ад'ювантна ПТ при резектованій шПКК з метастазами у лімфатичні вузли	Ад'ювантна променева терапія після терапевтичної лімфаденектомії має розглядатися при шПКК голови та шиї з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли та екстракапсулярним поширенням.	B
11. Ад'ювантна ПТ при шПКК високого ризику	Ад'ювантну променеву терапію не слід пропонувати як стандартний метод лікування при шПКК з чистими краями резекції, оскільки для такого втручання в цьому разі не було чітко продемонстровано переваг.	C
12. Імунотерапія при шПКК пізніх стадій	Пацієнти з метастатичною шПКК або місцевопоширеною шПКК, які не є кандидатами для радикального хірургічного втручання або радикальної променевої терапії, повинні отримувати терапію першої лінії антитілами до PD-1*.	B
13. Інгібітори EGFR	Цетуксимаб може використовуватися у пацієнтів з місцевопоширеною і метастатичною шПКК, які не відповіли на імунотерапію або не переносять її. Цетуксимаб у комбінації з ПТ має переваги перед монотерапією цетуксимабом.	C
14. Подальше спостереження	За пацієнтами з шПКК слід здійснювати подальше спостереження для виявлення рецидивів і розвитку нового НМРШ та меланому. Подальше спостереження в усіх пацієнтів має включати регулярні клінічні огляди, в тому числі огляд всієї поверхні шкіри та огляд і пальпацію ділянки виконаної резекції, шляхів транзиту і регіонарних лімфатичних вузлів, а також надання пацієнтам порад щодо самостійних оглядів шкіри. Частота візитів і візуалізаційних обстежень у рамках подальшого спостереження залежить від наявних характеристик ризику для пацієнта з шПКК: звичайна первинна пухлина низького або високого ризику, поширене захворювання або метастази в регіонарні лімфатичні вузли, наявність імуносупресії (детальніше описано в Таблиці 3).	GPP

шПКК – плоскоклітинна карцинома шкіри; КР – клас рекомендації; GPP – принципи Належної клінічної практики; НМРШ – немеланомна ракова пухлина шкіри; ПТ – променева терапія.

* Цеміплімаб наразі є єдиним схваленим препаратом у Європі, а пембролізумаб і ніволумаб ще вивчаються у клінічних дослідженнях

Список літератури до частини 2

- [1] Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, et al. The Oxford levels of evidence 2, <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence> [accessed July 17, 2022]: Oxford center for evidence-based medicine.
- [2] Keohane SG, Botting J, Budny PG, Dolan OM, Fife K, Harwood CA, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020. *Br J Dermatol* 2021; 184:401-14.
- [3] Dessinioti C, Platsidaki E, Stratigos AJ. A sensitivity meta-analysis of disease-specific death in localized cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatology* 2022; 238:1026-35.
- [4] Leus AJG, Frie M, Haisma MS, Terra JB, Plaat BEC, Steenbakkers R, et al. Treatment of keratinocyte carcinoma in elderly patients-a review of the current literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:1932-43.
- [5] Baggi A, Quaglino P, Rubatto M, Depenni R, Guida M, Ascierto PA, et al. Real world data of cemiplimab in locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2021; 157:250-8.
- [6] Strippoli S, Fanizzi A, Quaresmini D, Nardone A, Armenio A, Figliuolo F, et al. Cemiplimab in an elderly frail population of patients with locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a single-center real-life experience from Italy. *Front Oncol* 2021;11: 686308.
- [7] Samaran Q, Samaran R, Ferreira E, Haddad N, Fottorino A, Maillard H, et al. Anti-PD-1 for the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma in elderly patients: a French multicenter retrospective survey. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149:3549-62.
- [8] Breuninger H, Eigentler T, Hafner HM, Leiter U. Local surgical treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: deficits and controversies in the literature. *J Ger Soc Dermatol: JDDG* 2019; 17:999-1004.
- [9] van Delft LCJ, Nelemans PJ, van Loo E, Abdul Hamid M, Kelleners-Smeets NWJ. The illusion of conventional histological resection margin control. *Br J Dermatol* 2019; 180:1240-1.
- [10] Alam M, Armstrong A, Baum C, Bordeaux J, Brown M, Busam K, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:560-78.
- [11] Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi- Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 347: f6153.
- [12] Stewart TJ, Saunders A. Risk factors for positive margins after wide local excision of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol Treat* 2018; 29:706-8.
- [13] Schmultz C, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Amini A, Baumann BC, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Squamous Cell Skin Cancer 2023; version 1: ed 2023.
- [14] Leiter U, Heppt MV, Steeb T, Amaral T, Bauer A, Becker JC, et al. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) - short version, part 2: epidemiology, surgical and systemic treatment of cSCC, follow-up, prevention and occupational disease. *J Ger Soc Dermatol: JDDG* 2020; 18:400-13.
- [15] Motaparathi K, Kapil JP, Velazquez EF. Cutaneous squamous cell carcinoma: review of the eighth edition of the American Joint Committee on cancer staging guidelines, prognostic factors, and histopathologic variants. *Adv Anat Pathol* 2017; 24:171-94.
- [16] Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:241-8.
- [17] Thomas DJ, King AR, Peat BG. Excision margins for non-melanotic skin cancer. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112:57-63.
- [18] Ribero S, Osella Abate S, Di Capua C, Dika E, Balagna E, Senetta R, et al. Squamocellular carcinoma of the skin: clinicopathological features predicting the involvement of the surgical margins and review of the literature. *Dermatology* 2016; 232:279-84.
- [19] Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, Chassagne JF, Chaussade V, Clavere P, et al. 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.
- [20] Sapijaszko M, Zloty D, Bourcier M, Poulin Y, Janiszewski P, Ashkenas J, et al. Non-melanoma skin cancer in Canada chapter 5: management of squamous cell carcinoma. *J Cutan Med Surg* 2015; 19:249-59.

- [21] Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on in-vasive squamous cell carcinoma of the skin: part 2. Treatment. *Eur J Cancer* 2020; 128:83-102.
- [22] Ansai SI, Umebayashi Y, Katsumata N, Kato H, Kadono T, Takai T, et al. Japanese dermatological association guidelines: outlines of guidelines for cutaneous squamous cell carcinoma 2020. *J Dermatol* 2021; 48: e 288-311.
- [23] van Lee CB, Kouloubis N, Wakkee M, Kelleners-Smeets NWJ, Nellen RGL, van Rengen A, et al. Rate and characteristics of incompletely excised cutaneous squamous cell carcinoma: a dermatological daily practice multicenter prospective cohort study. *Dermatol Surg* 2022; 48:1269-73.
- [24] Dessinioti C, Stratigos AJ. Overview of guideline re-recommendations for the management of high-risk and advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36(Suppl 1):11-8.
- [25] Motley R, Kersey P, Lawrence C, British Association of D, British Association of Plastic S. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Plast Surg* 2003; 56:85-91.
- [26] Khan AA, Potter M, Cubitt JJ, Khoda BJ, Smith J, Wright EH, et al. Guidelines for the excision of cutaneous squamous cell cancers in the United Kingdom: the best cut is the deepest. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66: 467-71.
- [27] Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130: S125-32.
- [28] Baba N, Kato H, Nakamura M, Matsushita S, Aoki M, Fujimoto N, et al. Narrower clinical margin in high or very high-risk squamous cell carcinoma: a retrospective, multicenter study of 1,000 patients. *J Ger Soc Dermatol: JDDG* 2022;20: 1088-99.
- [29] van Lee CB, Roorda BM, Wakkee M, Voorham Q, Mooyaart AL, de Vijlder HC, et al. Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery versus standard excision: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol* 2019; 181:338-43.
- [30] Rowe DE, Carroll RJ, Day Jr. CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:976-90.
- [31] Hunt WTN, Earp E, Brown AC, Veitch D, Wernham AGH. A review of Mohs micrographic surgery for skin cancer. Part 3: squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2022; 47:1765-73.
- [32] Moehrle M, Breuninger H, Rocken M. A confusing world: what to call histology of three-dimensional tumour margins? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:591-5.
- [33] Loser CR, Rompel R, Mohrle M, Hafner HM, Kunte C, Hassel J, et al. S1 guideline: microscopically controlled surgery (MCS). *J Ger Soc Dermatol: JDDG* 2015; 13:942-51.
- [34] Mohrle M, Breuninger H. The Muffin technique – an alternative to Mohs' micrographic surgery. *J Ger Soc Dermatol: JDDG* 2006; 4:1080-4.
- [35] Longo C, Ragazzi M, Gardini S, Piana S, Moscarella E, Lallas A, et al. Ex vivo fluorescence confocal microscopy in conjunction with Mohs micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(2):321.
- [36] Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:253-60.
- [37] Pugliano-Mauro M, Goldman G. Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2010; 36:1544-53.
- [38] Chren MM, Linos E, Torres JS, Stuart SE, Parvataneni R, Boscardin WJ. Tumour recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2013; 133:1188-96.
- [39] Marrazzo G, Zitelli JA, Brodland D. Clinical outcomes in high-risk squamous cell carcinoma patients treated with Mohs micrographic surgery alone. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:633-8.
- [40] Tschetter AJ, Campoli MR, Zitelli JA, Brodland DG. Long-term clinical outcomes of patients with invasive cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery: a 5-year, multicenter, prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:139-48.
- [41] Xiong DD, Beal BT, Varra V, Rodriguez M, Cundall H, Woody NM, et al. Outcomes in intermediate-risk squamous cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery compared with wide local excision. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:1195-204.

- [42] Soleymani T, Brodland DG, Arzeno J, Sharon DJ, Zitelli JA. Clinical outcomes of high-risk cutaneous squamous cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery alone: an analysis of local recurrence, regional nodal metastases, progression-free survival, and disease-specific death. *J Am Acad Dermatol* 2023; 88:109-17.
- [43] Yung AE, Crouch G, Varey AHR, Lo S, Elliott MS, Lee J, et al. Benchmarking survival outcomes following surgical management of pT3 and pT4 cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Surg Oncol* 2022; 29:5124-38.
- [44] Fraga SD, Besaw RJ, Murad F, Schmults CD, Waldman A. Complete margin assessment versus sectional assessment in surgically excised high-risk keratinocyte carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Surg* 2022; 48:704-10.
- [45] Udkoff J, Beal BT, Brodland DG, Knackstedt T. Cost-effectiveness of intermediate-risk squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery compared with wide local excision. *J Am Acad Dermatol* 2022; 86:303-11.
- [46] Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, Smith N, Klein RQ, Schmults CD. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg* 2009; 35:574-85.
- [47] Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, Gebiski V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope* 2005;115(5):870.
- [48] Sahovaler A, Krishnan RJ, Yeh DH, Zhou Q, Palma D, Fung K, et al. Outcomes of cutaneous squamous cell carcinoma in the head and neck region with regional lymph node metastasis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 145:352-60.
- [49] Gurney B, Newlands C. Management of regional metastatic disease in head and neck cutaneous malignancy. 1. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52:294-300.
- [50] D'Souza J, Clark J. Management of the neck in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 19:99-105.
- [51] O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, Pathak I, Lauer CS, Jackson MA. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck* 2002; 24:417-22.
- [52] Vauterin TJ, Veness MJ, Morgan GJ, Poulsen MG, O'Brien CJ. Patterns of lymph node spread of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2006; 28:785-91.
- [53] Givi B, Andersen PE, Diggs BS, Wax MK, Gross ND. Outcome of patients treated surgically for lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2011; 33:999-1004.
- [54] Ebrahimi A, Moncrieff MD, Clark JR, Shannon KF, Gao K, Milross CG, et al. Predicting the pattern of regional metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck based on location of the primary. *Head Neck* 2010; 32:1288-94.
- [55] Jol JA, van Velthuysen ML, Hilgers FJ, Keus RB, Neering H, Balm AJ. Treatment results of regional metastasis from cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:81-6.
- [56] Wang JT, Palme CE, Wang AY, Morgan GJ, Gebiski V, Veness MJ. In patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes, the extent of neck dissection does not influence outcome. *J Laryngol Otol* 2013;127(Suppl 1): S2-7.
- [57] Work G, Invited R, Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:560-78.
- [58] Schmidt C, Martin JM, Khoo E, Plank A, Grigg R. Outcomes of nodal metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated in a regional center. *Head Neck* 2015; 37:1808-15.
- [59] Audet N, Palme CE, Gullane PJ, Gilbert RW, Brown DH, Irish hJ, et al. Cutaneous metastatic squamous cell carcinoma to the parotid gland: analysis and outcome. *Head Neck* 2004;26: 727-732.
- [60] Rodrigo JP, Grilli G, Shah JP, Medina JE, Robbins KT, Takes RP, et al. Selective neck dissection in surgically treated head and neck squamous cell carcinoma patients with a clinically positive neck: systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44:395-403.
- [61] Moreno-Ramirez D, Silva-Claveria F, Fernandez-Orland A, Eiris N, Ruiz de Casas A, Ferrandiz L. Surgery for cutaneous squamous cell carcinoma and its limits in advanced disease. *Dermatol Pract Concept* 2021;11: e 2021167S.
- [62] Gross ND, Miller DM, Khushalani NI, Divi V, Ruiz ES, Lipson EJ, et al. Neoadjuvant cemiplimab for stage II to IV cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2022; 387:1557-68.

- [63] Rotman A, Kerr SJ, Giddings CEB. Elective neck dissection in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the parotid gland: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2019; 41:1131-9.
- [64] Yakish K, Graham J, Hossler EW. Efficacy of curettage alone for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77:582-4.
- [65] Stewart JR, Lang ME, Brewer JD. Efficacy of non-excisional treatment modalities for superficially invasive and in situ squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87:131-7.
- [66] Alam M, Armstrong A, Baum C, Bordeaux J, Brown M, Busam K, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:540-59.
- [67] Morton CA, Szeimies RM, Basset-Seguin N, Calzavara-Pinton P, Gilaberte Y, Haedersdal M, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 part 1: treatment delivery and established indications - actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33:2225-38.
- [68] Morton CA, Szeimies RM, Basset-Seguin N, Calzavara-Pinton PG, Gilaberte Y, Haedersdal M, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 part 2: emerging indications - field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:17-29.
- [69] Potenza C, Bernardini N, Balduzzi V, Losco L, Mambrin A, Marchesiello A, et al. A review of the literature of surgical and non-surgical treatments of invasive squamous cells carcinoma. *BioMed Res Int* 2018; 2018:9489163.
- [70] Maxfield L, Shah M, Schwartz C, Tanner LS, Appel J. Intralesional 5-fluorouracil for the treatment of squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84:1696-7.
- [71] Goette DK, Odom RB. Successful treatment of keratoacanthoma with intralesional fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1980; 2:212-6.
- [72] Annest NM, VanBeek MJ, Arpey CJ, Whitaker DC. Intralesional methotrexate treatment for keratoacanthoma tumours: a retrospective study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:989-93.
- [73] Tran DC, Li S, Henry S, Wood DJ, Chang ALS. An 18-year retrospective study on the outcomes of keratoacanthomas with different treatment modalities at a single academic centre. *Br J Dermatol* 2017; 177:1749-51.
- [74] Gunaratne DA, Veness MJ. Efficacy of hypofractionated radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer: results of a systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2018; 62:401-11.
- [75] Cuperus E, Leguit R, Albrechts M, Toonstra J. Post radiation skin tumours: basal cell carcinomas, squamous cell carcinomas and angiosarcomas. A review of this late effect of radiotherapy. *Eur J Dermatol* 2013; 23:749-57.
- [76] Mierzwa ML. Radiotherapy for skin cancers of the face, head, and neck. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2019; 27:131-8.
- [77] Garbutcheon-Singh KB, Veness MJ. The role of radiotherapy in the management of non-melanoma skin cancer. *Australas J Dermatol* 2019; 60:265-72.
- [78] Porceddu SV, Daniels C, Yom SS, Liu H, Waldron J, Gregoire V, et al. Head and Neck Cancer International Group (HNCIG) consensus guidelines for the delivery of postoperative radiation therapy in complex Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (cSCCHN). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 107:641-51.
- [79] Kim SK, Barker CA. Outcomes of radiation therapy for advanced T3/T4 non-melanoma cutaneous squamous cell and basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2018; 178: e30-2.
- [80] Terra JB, Gaster MB, Halmos GB, Roodenburg JL, van der Vegt B, Romeijn TR, et al. Local control of 151 head and neck cutaneous squamous cell carcinoma after radiotherapy: a retrospective study on efficacy and prognostic factors. *Clin Otolaryngol* 2017; 42:851-5.
- [81] Harris BN, Pipkorn P, Nguyen KNB, Jackson RS, Rao S, Moore MG, et al. Association of adjuvant radiation therapy with survival in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 145:153-8.
- [82] Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51:1989-2007.
- [83] Schmultz C, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Baumann BC, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Squamous Cell Skin Cancer. version 2 2022: ed 2022.

- [84] Miller J, Chang T, Schwartz D, Peters M, Baum C. Outcomes of adjuvant radiotherapy following negative surgical margins for cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2019; 45:1111-6.
- [85] Yan BY, Kim SK, Ma J, Barker CA. Local recurrence and quality of life after adjuvant radiation therapy in high-risk squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2019; 180:417-8.
- [86] Geohas J, Roholt NS, Robinson JK. Adjuvant radiotherapy after excision of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:633-6.
- [87] Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer* 2006; 106:2389-96.
- [88] Han A, Ratner D. What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion? *Cancer* 2007; 109:1053-9.
- [89] Canueto J, Jaka A, Corchete LA, Gonzalez-Perez AM, Garcia-Castro R, Fuente MJ, et al. Postoperative radiotherapy provides better local control and long-term outcome in selective cases of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:1080-91.
- [90] Kim Y, Lehrer EJ, Wirth PJ, Khesroh EA, Brewer JD, Billingsley EM, et al. Adjuvant radiotherapy may not significantly change outcomes in high-risk cutaneous squamous cell carcinomas with clear surgical margins: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2022; 86:1246-57.
- [91] Matsumoto A, Li JN, Matsumoto M, Pineider J, Nijhawan RI, Srivastava D. Factors predicting outcomes of patients with high-risk squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85:588-95.
- [92] Ruiz ES, Koyfman SA, Que SKT, Kass J, Schmults CD. Evaluation of the utility of localized adjuvant radiation for node-negative primary cutaneous squamous cell carcinoma with clear histologic margins. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:420-9.
- [93] Zhang J, Wang Y, Wijaya WA, Liang Z, Chen J. Efficacy and prognostic factors of adjuvant radiotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35:1777-87.
- [94] Ruiz ES, Kus KJB, Smile TD, Murad F, Zhou G, Ilori EO, et al. Adjuvant radiation following clear margin resection of high T-stage cutaneous squamous cell carcinoma halves the risk of local and locoregional recurrence: a dual-center retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87:87-94.
- [95] Likhacheva A, Awan M, Barker CA, Bhatnagar A, Bradfield L, Brady MS, et al. Definitive and postoperative radiation therapy for basal and squamous cell cancers of the skin: executive summary of an American society for radiation oncology clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2020; 10:8-20.
- [96] Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG, Stoneley A, Veness MJ, Kenny LM, et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus postoperative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the randomized phase III TROG 05.01 trial. *J Clin Oncol* 2018; 36:1275-83.
- [97] Wang JT, Palme CE, Morgan GJ, Gebiski V, Wang AY, Veness MJ. Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy. *Head Neck* 2012; 34:1524-8.
- [98] Revelles-Penas L, Revilla-Nebreda D, Becerril S, Corchete LA, Dominguez-Rullan I, Martins-Lopes M, et al. Outcome of cutaneous squamous cell carcinoma with microscopic residual disease after surgery and usefulness of postoperative radiotherapy: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36:846-54.
- [99] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354:567-78.
- [100] Heath CH, Deep NL, Nabell L, Carroll WR, Desmond R, Clemons L, et al. Phase 1 study of erlotinib plus radiation therapy in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85:1275-81.
- [101] Brewster AM, Lee JJ, Clayman GL, Clifford JL, Reyes MJ, Zhou X, et al. Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon alfa for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:1974-8.
- [102] Goyal U, Prabhakar NK, Davuluri R, Morrison CM, Yi SK. Role of concurrent systemic therapy with adjuvant radiation therapy for locally advanced cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *Cureus* 2017;9: e1784.
- [103] Palmer JD, Schneider CJ, Hockstein N, Hanlon AL, Silberg J, Strasser J, et al. Combination of post-operative radiotherapy and cetuximab for high-risk cutaneous squamous cell cancer of the head and neck: a propensity score analysis. *Oral Oncol* 2018; 78:102-7.

- [104] Kreinbrink PJ, Mierzwa ML, Huth B, Redmond KP, Wise-Draper TM, Casper K, et al. Adjuvant radiation and cetuximab improves local control in head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: phase II study. *Head Neck* 2021; 43:3408-16.
- [105] Salido-Vallejo R, Cuevas-Asencio I, Garnacho-Sucedo G, Gonzalez-Menchen A, Alcantara-Reifs C, De la Corte-Sanchez S, et al. Neoadjuvant intralesional methotrexate in cutaneous squamous cell carcinoma: a comparative cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30:1120-4.
- [106] Reigneau M, Robert C, Routier E, Mamelle G, Moya-Plana A, Tomasic G, et al. Efficacy of neoadjuvant cetuximab alone or with platinum salt for the treatment of unresectable advanced non-metastatic cutaneous squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2015;173: 527-34.
- [107] Jenni D, Karpova MB, Muhleisen B, Mangana J, Dreier J, Hafner J, et al. A prospective clinical trial to assess lapatinib effects on cutaneous squamous cell carcinoma and actinic keratosis. *ESMO Open* 2016;1 e000003.
- [108] Lewis CM, Glisson BS, Feng L, Wan F, Tang X, Wistuba II, et al. A phase II study of gefitinib for aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2012;18: 1435-46.
- [109] Ferrarotto R, Amit M, Nagarajan P, Rubin ML, Yuan Y, Bell D, et al. Pilot phase II trial of neoadjuvant immunotherapy in locoregionally advanced, resectable cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2021; 27:4557-65.
- [110] Ma JH, Wu A, Veness M, Estall V, Hong A, Borg M, et al. In-transit metastasis from squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2016; 42:1285-92.
- [111] Carucci JA, Martinez JC, Zeitouni NC, Christenson L, Coldiron B, Zweibel S, et al. In-transit metastasis from primary cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and non-immunosuppressed patients: clinical characteristics, management, and outcome in a series of 21 patients. *Dermatol Surg* 2004; 30:651-5.
- [112] Solari N, Spagnolo F, Ponte E, Quaglia A, Lillini R, Battista M, et al. Electrochemotherapy for the management of cutaneous and subcutaneous metastasis: a series of 39 patients treated with palliative intent. *J Surg Oncol* 2014; 109:270-4.
- [113] Huis In't Veld EA, Grunhagen DJ, Deroose JP, Nijsten TEC, Wouters M, Verhoef C, et al. Isolated limb perfusion for unresectable extremity cutaneous squamous cell carcinoma; an effective limb saving strategy. *Br J Cancer* 2018; 119:429-34.
- [114] Belgrano V, Ben-Shabat I, Bergh P, Olofsson Bagge R. Isolated limb perfusion as a treatment option for rare types of tumours. *Int J Hyperthermia* 2016; 32:595-9.
- [115] Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379:341-51.
- [116] Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, Drummond JA, Peng SA, Saade RE, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20:6582-92.
- [117] Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumour mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med* 2017; 377:2500-1.
- [118] Stevenson ML, Wang CQ, Abikhair M, Roudiani N, Felsen D, Krueger JG, et al. Expression of programmed cell death ligand in cutaneous squamous cell carcinoma and treatment of locally advanced disease with pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 2017; 153:299-303.
- [119] Rischin D, Migden MR, Lim AM, Schmults CD, Khushalani NI, Hughes BGM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *J Immunother Cancer* 2020;8: e000775.
- [120] Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, Guminski A, Chang ALS, Lewis KD, et al. Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis. *J Immunother Cancer* 2021; 9:e 002757.
- [121] Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Lewis KD, Schmults CD, Hernandez-Aya L, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2020; 21:294-305.
- [122] Migden M, Schmults C, Khushalani NI, Guminski A, Chang AL, Lewis K, et al. Phase II study of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): final analysis from EMPOWER-CSCC-1 groups 1, 2 and 3. Abstract 814P. *Ann Oncol* 2022;33(Supplement 7): S918-9.
- [123] Hughes BGM, Grob J, Bowyer SE, D'ay FL, Ladwa R, Stein B, et al. Phase II confirmatory study of cemiplimab (350mg IV Q3W) in patients with locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): study 1540 group 6. Abstract 818P. *Ann Oncol* 2022;33(Supplement 7): S921.

- [124] Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguin N, Vornicova O, Schachter J, Joshi A, et al. Pembrolizumab monotherapy for recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase ii trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol* 2020; 38:2916-25.
- [125] Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, Bratland A, Gutzmer R, Roshdy O, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, non-randomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncol* 2021; 32:1276-85.
- [126] Jarkowski III A, Hare R, Loud P, Skitzki JJ, Kane III JM, May KS, et al. Systemic therapy in advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): the Roswell Park experience and a re-view of the literature. *Am J Clin Oncol* 2016; 39:545-8.
- [127] Maubec E, Boubaya M, Petrow P, Beylot-Barry M, Basset- Seguin N, Deschamps L, et al. Phase II study of pembrolizumab as first-line, single-drug therapy for patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol* 2020; 38:3051-61.
- [128] Keeping S, Xu Y, Chen CI, Cope S, Mojebi A, Kuznik A, et al. Comparative efficacy of cemiplimab versus other systemic treatments for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Future Oncol* (London, England) 2021;17:611-27.
- [129] Petzold A, Steeb T, Wessely A, Schatton T, Berking C, Heppt MV. Comparative efficacy analysis identifies immune check-point blockade as a new survival benchmark in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2022; 170:42-53.
- [130] Hughes BGM, Mendoza RG, Basset-Seguin N, Vornicova O, Schachter J, Joshi A, et al. Health-related quality of life of patients with recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-629. *Dermatol Ther* (Heidelberg) 2021;11: 1777-90.
- [131] Canueto J, Cardenoso E, Garcia JL, Santos-Briz A, Castellanos-Martin A, Fernandez-Lopez E, et al. Epidermal growth factor receptor expression is associated with poor outcome in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2017; 176:1279-87.
- [132] Ridd K, Bastian BC. Somatic mutation of epidermal growth factor receptor in a small subset of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2010;130(3):901.
- [133] Foote MC, McGrath M, Guminski A, Hughes BG, Meakin J, Thomson D, et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2014; 25:2047-52.
- [134] Marti A, Fauconneau A, Ouhabache N, Beylot-Barry M, Pham-Ledard A. Complete remission of squamous cell carcinoma after treatment with panitumumab in a patient with cetuximab-induced anaphylaxis. *JAMA Dermatol* 2016; 152:343-5.
- [135] Hourbeigt K, Ehret M, Visseaux L, Durlach A, Petit A, Sanchez J, et al. Efficacy and safety of panitumumab alone or in association with radiotherapy in unresectable cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:2789-94.
- [136] William Jr. WN, Feng L, Ferrarotto R, Ginsberg L, Kies M, Lippman S, et al. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase II clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77:1110-1113 e2.
- [137] Gold KA, Kies MS, William Jr. WN, Johnson FM, Lee JJ, Glisson BS. Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase 2 clinical trial. *Cancer* 2018; 124:2169-73.
- [138] Trodello C, Pepper JP, Wong M, Wysong A. Cisplatin and cetuximab treatment for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review. *Dermatol Surg* 2017; 43:40-9.
- [139] Picard A, Pedetour F, Peyrade F, Saude L, Duranton- Tanneur V, Chamorey E, et al. Association of oncogenic mutations in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinomas treated with cetuximab. *JAMA Dermatol* 2017; 153:291-8.
- [140] Conen KL, Fischer N, Hofbauer GF, Shafaeddin-Schreve B, Winterhalder R, Rochlitz C, et al. Cetuximab in metastatic squamous cell cancer of the skin: a Swiss case series. *Dermatology* 2014; 229:97-101.
- [141] Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2011; 29:3419-26.
- [142] Dereure O, Missan H, Girard C, Costes V, Guillot B. Efficacy and tolerance of cetuximab alone or combined with chemotherapy in locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: an open study of 14 patients. *Dermatology* 2016; 232:721-30.

- [143] Giaccherio D, Barriere J, Benezery K, Guillot B, Dutriaux C, Mortier L, et al. Efficacy of cetuximab for unresectable or advanced cutaneous squamous cell carcinoma-a report of eight cases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23:716-8.
- [144] Samstein RM, Ho AL, Lee NY, Barker CA. Locally advanced and unresectable cutaneous squamous cell carcinoma: outcomes of concurrent cetuximab and radiotherapy. *J Skin Cancer* 2014; 2014:284582.
- [145] Trodello C, Higgins S, Ahadiat O, Ragab O, In G, Hawkins M, et al. Cetuximab as a component of multimodality treatment of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective analysis from a single tertiary academic medical center. *Dermatol Surg* 2019; 45:254-67.
- [146] Berliner JG, Schulman JM, Lazaroza Z, Olsas E, Arron ST. Response of cutaneous squamous cell carcinoma to treatment with cetuximab. *Dermatol Surg* 2019; 45:313-6.
- [147] Joseph K, Alkaabi K, Warkentin H, Ghosh S, Jha N, Smylie M, et al. Cetuximab-radiotherapy combination in the management of locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2019; 63:257-63.
- [148] Cowey CL, Robert NJ, Espirito JL, Davies K, Frytak J, Lowy I, et al. Clinical outcomes among unresectable, locally advanced, and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma patients treated with systemic therapy. *Cancer Med* 2020; 9:7381-7.
- [149] Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59:1935-40.
- [150] Preneau S, Rio E, Brocard A, Peuvrel L, Nguyen JM, Quereux G, et al. Efficacy of cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma. *J Dermatolog Treat* 2014; 25:424-7.
- [151] Jansen P, Lodde GC, Griewank KG, Hadaschik E, Roesch A, Ugurel S, et al. Management of partial and non-responding cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36(Suppl 1):29-34.
- [152] Ribero S, Stucci LS, Daniels GA, Borradori L. Drug therapy of advanced cutaneous squamous cell carcinoma: is there any evidence? *Curr Opin Oncol* 2017; 29:129-35.
- [153] Guthrie Jr. TH, Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8:342-6.
- [154] Wollina U, Hansel G, Koch A, Kostler E. Oral capecitabine plus subcutaneous interferon alpha in advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131:300-4.
- [155] Cartei G, Cartei F, Interlandi G, Meneghini G, Jop A, Zingone G, et al. Oral 5-fluorouracil in squamous cell carcinoma of the skin in the aged. *Am J Clin Oncol* 2000; 23:181-4.
- [156] Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, Clifford JL, Clayman G, Benner SE, et al. Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:364-70.
- [157] Mecca C, Ponzetti A, Caliendo V, Ciuffreda L, Lista P. Complete response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to cetuximab plus paclitaxel. *Eur J Dermatol* 2012; 22:758-61.
- [158] Kramb F, Doerfer C, Meiwes A, Ramakrishnan K, Eigentler T, Garbe C, et al. Real-world treatment patterns and outcomes with systemic therapies in unresectable locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in Germany. *Acta Derm Venereol* 2022;102: adv00637.
- [159] Gehl J, Sersa G, Matthiessen LW, Muir T, Soden D, Occhini A, et al. Updated standard operating procedures for electro-chemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncol* 2018; 57:874-82.
- [160] De Giorgi V, Scarfi F, Saqer E, Gori A, Tomassini GM, Covarelli P. The use of cisplatin electrochemotherapy in non-melanoma skin cancers: a single-center study. *Dermatol Ther* 2020;33: e13547.
- [161] Claussen CS, Moir G, Bechara FG, Orlando A, Matteucci P, Mowatt D, et al. Prospective cohort study by InspECT on safety and efficacy of electrochemotherapy for cutaneous tumours and metastases depending on ulceration. *J Ger Soc Dermatol: JDDG* 2022; 20:470-81.
- [162] Clover AJP, de Terlizzi F, Bertino G, Curatolo P, Odili J, Campana LG, et al. Electrochemotherapy in the treatment of cutaneous malignancy: outcomes and subgroup analysis from the cumulative results from the pan-European International Network for Sharing Practice in Electrochemotherapy database for 2482 lesions in 987 patients (2008-2019). *Eur J Cancer* 2020; 138:30-40.
- [163] Bertino G, Groselj A, Campana LG, Kunte C, Schepler H, Gehl J, et al. Electrochemotherapy for the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: the INSPECT experience (2008-2020). *Front Oncol* 2022; 12:951662.

- [164] Sersa G, Mascherini M, Di Prata C, Odili J, de Terlizzi F, McKenzie GAG, et al. Outcomes of older adults aged 90 and over with cutaneous malignancies after electrochemotherapy with bleomycin: a matched cohort analysis from the InspECT registry. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47:902-12.
- [165] Gross ND, Miller DM, Khushalani NI, Divi V, Ruiz ES, Lipson EJ, et al. Neoadjuvant cemiplimab for stage II to IV cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2022;387: 1557-68.
- [166] Mihem MM, Vanderwalde AM, Bowles T, Sacco JJ, Niu J, Tsai KK, et al. Updated results from the skin cancer cohorts from an ongoing phase 1/2 multicohort study of RP1, an enhanced potency oncolytic HSV, combined with nivolumab (IGNYTE). Abstract 9553. *J Clin Oncol* 2022;40.
- [167] Bossi P, Alberti A, Bergamini C, Resteghini C, Locati L, Alfieri S, et al. Immunotherapy followed by cetuximab in locally advanced/ metastatic (LA/M) cutaneous squamous cell carcinomas (cSCC): the I-TACKLE trial. Abstract 9520. *J Clin Oncol* 2022;40.
- [168] Migden MR, Chandra S, Rabinowits G, Chen CI, Desai J, Seluzhytsky A, et al. CASE (CemiplimAb-rwlc survivorship and epidemiology) study in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Future Oncol* 2020; 16:11-9.
- [169] Rabinowits G, Homs J, Park SJ, Khushanlani N, Panella T, Ellison DM, et al. CemiplimAb-rwlc survivorship and epidemiology (CASE): a prospective study of the safety and efficacy of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) in a real-world setting 825P. *Ann Oncol* 2022;33: S356-409.
- [170] Collins L, Quinn A, Stasko T. Skin cancer and immunosuppression. *Dermatol Clin* 2019; 37:83-94.
- [171] James LJ, Saglimbene V, Wong G, Tong A, Luu LDW, Craig J, et al. Behavioural and pharmaceutical interventions for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2020;10: e029265.
- [172] Harwood CA, Arron ST, Proby CM, Asgari MM, Bouwes Bavinck JN, Green AC, et al. Organ transplantation and cutaneous squamous cell carcinoma: progress, pitfalls and priorities in immunosuppression-associated keratinocyte carcinoma. *Br J Dermatol* 2017; 177:1150-1.
- [173] Blomberg M, He SY, Harwood C, Arron ST, Demehri S, Green A, et al. Research gaps in the management and prevention of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Br J Dermatol* 2017; 177:1225-33.
- [174] Zwald F, Leitenberger J, Zeitouni N, Soon S, Brewer J, Arron S, et al. Recommendations for solid organ transplantation for transplant candidates with a pretransplant diagnosis of cutaneous squamous cell carcinoma, merkel cell carcinoma and melanoma: a consensus opinion from the international trans-plant skin cancer collaborative (ITSCC). *Am J Transplant* 2016; 16:407-13.
- [175] Bangash HK, Colegio OR. Management of non-melanoma skin cancer in immunocompromised solid organ transplant recipients. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13:354-76.
- [176] Tremblay-Abel V, Poulin MA, Blouin MM, Parent F, Perron E. Sentinel lymph node biopsy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: analysis of a large size retrospective series. *Dermatol Surg* 2021; 47:908-13.
- [177] Tomaszewski JM, Lau E, Corry J. Utility of positron emission tomography/computed tomography for nodal staging of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Otolaryngol* 2014; 35:66-9.
- [178] Willenbrink TJ, Jambusaria-Pahlajani A, Arron S, Seckin D, Harwood CA, Proby CM. Treatment approaches in immunosuppressed patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(Suppl 8):57-60.
- [179] Stasko T, Brown MD, Carucci JA, Euvrard S, Johnson TM, Sengelmann RD, et al. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004; 30:642-50.
- [180] Levin EC, Chow C, Makhzoumi Z, Jin C, Shiboski SC, Arron ST. Association of postoperative antibiotics with surgical site infection in Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2019; 45:52-7.
- [181] Brewer JD, Otley CC, Christenson LJ, Phillips PK, Roenigk RK, Weaver AL. The effects of sirolimus on wound healing in dermatologic surgery. *Dermatol Surg* 2008; 34:216-23.
- [182] Krisl JC, Doan VP. Chemotherapy and transplantation: the role of immunosuppression in malignancy and a review of anti-neoplastic agents in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2017; 17:1974-91.
- [183] Boyd K, Shea SM, Patterson J. Cetuximab for treatment of advanced squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients. *Wien Med Wochenschr* 2013; 163:372-5.

- [184] Lipson EJ, Bodell MA, Kraus ES, Sharfman WH. Successful administration of ipilimumab to two kidney transplantation patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: e69-71.
- [185] Hillen U, Leiter U, Haase S, Kaufmann R, Becker J, Gutzmer R, et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns- Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer* 2018; 96:34-43.
- [186] Leard LE, Cho BK, Jones KD, Hays SR, Tope WD, Golden JA, et al. Fatal diffuse alveolar damage in two lung transplant patients treated with cetuximab. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:1340-4.
- [187] Carroll RP, Boyer M, Gebiski V, Hockley B, Johnston JK, Kireta S, et al. Immune checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients: a multicentre, single-arm, phase 1 study. *Lancet Oncol* 2022;23: 1078-86.
- [188] Lipson EJ, Bagnasco SM, Moore Jr. J, Jang S, Patel MJ, Zachary AA, et al. Tumour regression and allograft rejection after administration of anti-PD-1. *N Engl J Med* 2016; 374:896-8.
- [189] Tio M, Rai R, Ezeoke OM, McQuade JL, Zimmer L, Khoo C, et al. Anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in patients with solid organ transplant, HIV or hepatitis B/C infection. *Eur J Cancer* 2018; 104:137-44.
- [190] De Bruyn P, Van Gestel D, Ost P, Kruse V, Brochez L, Van Vlierberghe H, et al. Immune checkpoint blockade for organ transplant patients with advanced cancer: how far can we go? *Curr Opin Oncol* 2019; 31:54-64.
- [191] Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, Johnson DH, Trinh VA, Zobniw CM, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019; 7:106.
- [192] Fisher J, Zeitouni N, Fan W, Samie FH. Immune checkpoint inhibitor therapy in solid organ transplant recipients: a patient-centered systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:1490-500.
- [193] d'Izarny-Gargas T, Durrbach A, Zaidan M. Efficacy and tolerance of immune checkpoint inhibitors in transplant patients with cancer: a systematic review. *Am J Transplant* 2020; 20:2457-65.
- [194] Leiter U, Loquai C, Reinhardt L, Rafei-Shamsabadi D, Gutzmer R, Kaehler K, et al. Immune checkpoint inhibition therapy for advanced skin cancer in patients with concomitant hematological malignancy: a retrospective multicenter DeCOG study of 84 patients. *J Immunother Cancer* 2020; 8:e 000897.
- [195] Hanna GJ, Ruiz ES, LeBoeuf NR, Thakuria M, Schmults CD, Decaprio JA, et al. Real-world outcomes treating patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors (CPI). *Br J Cancer* 2020; 123:1535-42.
- [196] Kumar V, Shinagare AB, Rennke HG, Ghai S, Lorch JH, Ott PA, et al. The safety and efficacy of checkpoint inhibitors in transplant recipients: a case series and systematic review of literature. *Oncologist* 2020; 25:505-14.
- [197] O'Connell KA, Schmults CD. Treatment of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in a solid organ transplant recipient with programmed death-1 checkpoint inhibitor therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36(Suppl 1):45-8.
- [198] Ferrandiz-Pulido C, Leiter U, Harwood C, Proby CM, Guthoff M, Scheel CH, et al. Immune checkpoint inhibitors in solid organ transplant recipients with advanced skin cancers-emerging strategies for clinical management. *Transplantation* 2023; 107:1452-62.
- [199] Aguirre LE, Guzman ME, Lopes G, Hurley J. Immune checkpoint inhibitors and the risk of allograft rejection: a comprehensive analysis on an emerging issue. *Oncologist* 2019; 24:394-401.
- [200] Ali SA, Arman HE, Patel AA, Birhiray RE. Successful administration of cemiplimab to a patient with advanced cutaneous squamous cell carcinoma after renal transplantation. *JCO Oncol Pract* 2020; 16:137-8.
- [201] Tsung I, Worden FP, Fontana RJ. A pilot study of checkpoint inhibitors in solid organ transplant recipients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncologist* 2021; 26:133-8.
- [202] Paoluzzi L, Ow TJ. Safe administration of cemiplimab to a kidney transplant patient with locally advanced squamous cell carcinoma of the scalp. *Curr Oncol* 2021; 28:574-80.
- [203] Zehou O, Leibler C, Arnault JP, Sayegh J, Montaudie H, Remy P, et al. Ipilimumab for the treatment of advanced melanoma in six kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2018; 18:3065-71.
- [204] Barnett R, Barta VS, Jhaveri KD. Preserved renal-allograft function and the PD-1 pathway inhibitor nivolumab. *N Engl J Med* 2017;376(2):191.
- [205] Esfahani K, Al-Aubodah TA, Thebault P, Lapointe R, Hudson M, Johnson NA, et al. Targeting the mTOR pathway uncouples the efficacy and toxicity of PD-1 blockade in renal transplantation. *Nat Commun* 2019; 10:4712.

- [206] Lipson EJ, Naqvi FF, Loss MJ, Schollenberger MD, Pardoll DM, Moore Jr. J, et al. Kidney retransplantation after anti-programmed cell death-1 (PD-1)-related allograft rejection. *Am J Transplant* 2020; 20:2264-8.
- [207] Harwood CA, Mesher D, McGregor JM, Mitchell L, Leedham-Green M, Raftery M, et al. A surveillance model for skin cancer in organ transplant recipients: a 22-year prospective study in an ethnically diverse population. *Am J Transplant* 2013; 13:119-29.
- [208] Ducroux E, Martin C, Bouwes Bavinck JN, Decullier E, Brocard A, Westhuis-van Elsacker ME, et al. Risk of aggressive skin cancers after kidney retransplantation in patients with previous posttransplant cutaneous squamous cell carcinomas: a retrospective study of 53 cases. *Transplantation* 2017;101: e133-41.
- [209] Bertino G, Sersa G, De Terlizzi F, Occhini A, Plaschke CC, Groselj A, et al. European research on electrochemotherapy in head and neck cancer (EURECA) project: results of the treatment of skin cancer. *Eur J Cancer* 2016; 63:41-52.
- [210] Vuong W, Lin J, Wei RL. Palliative radiotherapy for skin malignancies. *Ann Palliat Med* 2017; 6:165-72.
- [211] McLaughlin C, Russell MA. Single-fraction high-dose palliative radiotherapy for facial cutaneous squamous cell carcinoma: a case report. *Ann Palliat Med* 2022; 11:3337-40.
- [212] World Health Organization (WHO). Palliative care. <https://www.who.int/health-topics/palliative-care> [accessed 10 October, 2022].
- [213] Haumann J, Joosten EBA, Everdingen M. Pain prevalence in cancer patients: status quo or opportunities for improvement? *Curr Opin Support Palliat Care* 2017; 11:99-104.
- [214] Carlson CL. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. *J Pain Res* 2016; 9:515-34.
- [215] Cialkowska-Rysz A, Dzierzanowski T. Topical morphine for treatment of cancer-related painful mucosal and cutaneous lesions: a double-blind, placebo-controlled cross-over clinical trial. *Arch Med Sci* 2019; 15:146-51.
- [216] Herms F, Lambert J, Grob JJ, Haudebourg L, Bagot M, Dalac S, et al. Follow-up of patients with complete remission of locally advanced basal cell carcinoma after vismodegib discontinuation: a multicenter french study of 116 patients. *J Clin Oncol* 2019; 37:3275-82.
- [217] van Leeuwen BL, Houwerzijl M, Hoekstra HJ. Educational tips in the treatment of malignant ulcerating tumours of the skin. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:506-8.
- [218] Furka A, Simko C, Kostyal L, Szabo I, Valikovics A, Fekete G, et al. Treatment algorithm for cancerous wounds: a systematic review. *Cancers (Basel)* 2022; 14:1203.
- [219] Woo KY, Sibbald RG. Local wound care for malignant and palliative wounds. *Adv Skin Wound Care* 2010; 23:417-28.
- [220] Mao JJ, Ismaila N, Bao T, Barton D, Ben-Arye E, Garland EL, et al. Integrative medicine for pain management in oncology: society for integrative oncology-ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2022;40: 3998-4024.
- [221] Oh Y, Zheng Z, Kim KY, Xu X, Pei M, Oh B, et al. A nomogram combining clinical factors and biomarkers for predicting the recurrence of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2022; 22:1126.
- [222] Girardi FM, Wagner VP, Martins MD, Abentroth AL, Hauth LA. Impact of AJCC 8 pT staging in cutaneous head and neck squamous cell carcinoma in a non-selected real-world patient sample. *Head Neck* 2023; 45:337-46.
- [223] Mirali S, Tang E, Drucker AM, Turchin I, Gooderham M, Levell N, et al. Follow-up of patients with keratinocyte carcinoma: a systematic review of clinical practice guidelines. *JAMA Dermatol* 2023; 159:87-94.
- [224] Hasan ZU, Ahmed I, Matin RN, Homer V, Lear JT, Ismail F, et al. Topical treatment of actinic keratoses in organ transplant recipients: a feasibility study for SPOT (Squamous cell carcinoma Prevention in Organ transplant recipients using Topical treatments). *Br J Dermatol* 2022; 187:324-37.
- [225] Ahmady S, Jansen MHE, Nelemans PJ, Kessels J, Arits A, de Rooij MJM, et al. Risk of invasive cutaneous squamous cell carcinoma after different treatments for actinic keratosis: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2022; 158:634-40.
- [226] Leus AJG, Haisma MS, Terra JB, Sidorenkov G, Festen S, Plaat BEC, et al. Influence of frailty and life expectancy on guideline adherence and outcomes in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective pilot study. *Dermatology* 2023; 239:148-57.
- [227] Stefanovic N, Fitzmaurice CJ, Ormond P, Irvine AD, Barry RB. Risk factors for distant metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2022; 187:435-6.

[228] McLaughlin EJ, Miller L, Shin TM, Sobanko JF, Cannady SB, Miller CJ, et al. Rate of regional nodal metastases of cutaneous squamous cell carcinoma in the immunosuppressed patient. *Am J Otolaryngol* 2017; 38:325-8.

[229] Levine DE, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of patients with multiple cutaneous squamous cell carcinomas: a 10-year single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 2015; 151:1220-5.

[230] Cheng JY, Li FY, Ko CJ, Colegio OR. Cutaneous squamous cell carcinomas in solid organ transplant recipients compared with immunocompetent patients. *JAMA Dermatol* 2018; 154:60-6.

[231] van Egmond S, Wakkee M, Droger M, Bastiaens MT, van Rengen A, de Roos KP, et al. Needs and preferences of patients regarding basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma care: a qualitative focus group study. *Br J Dermatol* 2019;180: