

Академично издание
ДЕРМАТО-ОНКОЛОГИЯ

DERMATO ONCOLOGY

Academic Edition

ПРЕДПЕЧАТ

Българска асоциация по
дермато-онкология

Bulgarian Association of
Dermato Oncology

Клинична класификация и модели на терапевтично поведение при авансирани кожни карциноми

И. Гаврилова

Клиника по Онкодерматология, УСБАЛ по Онкология „Проф. Иван Черноземски“ ЕАД, гр. София

Ключови думи: авансирал кожен карцином, авансирал базоцелуларен карцином, авансирал плоскоклетъчен карцином, нова класификация на EADO

Резюме: Кожните карциноми, с водещи представители базоцелуларен (БЦК) и плоскоклетъчен кожен карцином (ПККК), са най-честата туморна патология сред зрялото население. БЦК се установява в честота до 80%, а ПККК – 20%. Характеризират се с благоприятен ход, нисък метастатичен потенциал и водещ оперативен метод на лечение, постигащ значително овладяване на заболяванията в ранни стадии, при малки и ниско рискови лезии. Доскоро разглеждахме авансиралите форми на кожните карциноми като казуистики, но в световен мащаб тенденцията е да ги срещаме все по-често, при траен темп на покачване на заболяемостта. При тези агресивни форми оперативният метод води до широки ексцизии, ампутации и други обезобразяващи операции, с необходимост от сложни реконструкции. От 2014 г. системното лечение на немеланомните кожни неоплазми бележи голям темп на развитие, което доведе до значителни тактически промени в международните онкологични принципи и ни накара да преосмислим мястото на хирургията в лечебния процес. Локално авансираният БЦК се лекува успешно у нас посредством таргетна терапия от 2016 г., с данни за висока постигната честота на обективен отговор, както и пълен отговор при голяма продължителност, независимо от локализацията и степента на прорастване на тумора. Добрите резултати доведоха до разширяване на индикациите за системно лечение и въвеждане през 2023 г. от Европейската асоциация по дермато-онкология (EADO) на нова класификация с изключителен практически принос в избора на правилен терапевтичен подход при БЦК. Представяме няколко клинични случая от нашата практика, със съответния лечебен избор, на база нововъведената класификация – за по-доброто ѝ разбиране и внедряване в практиката.

За авансирания ПККК все още не съществува утвърден стандарт за лечение и в опитите с таргетна терапия и химиотерапия бе постигнат скромнен терапевтичен ефект. Високият мутационен туморен товар, отчетен при ПККК, даде основание да се възлагат големи надежди за лечение с анти-PD1-антитела, което към момента оправдава очакванията, но само при част от пациентите. Липсата на допълнителни биомаркери за селекция на подходящи пациенти е в основата на незадоволителните резултати. Затова усилията са насочени към своевременно разпознаване на високорискови пациенти, с прецезиране и персонализиране на терапевтичния избор.

Изложение:

Немеланомните кожни тумори, по-известни като кожни карциноми, произхождат от различни структури на кожата и представляват най-честата туморна патология в напреднала възраст. Водещи представители на тази група са базоцелуларен (БЦК) с честота до 80% и плоскоклетъчен кожен карцином (ПККК) – 20%. В изключително нисък процент срещаме редки форми като Меркел-клетъчен карцином, карциноми с произход от кожни аднекси и др.[1]

Базоцелуларният карцином е с най-висока честота сред всички кожни тумори, като през 2015 г. у нас от НРР са регистрирани 3212 новозаболенели.[2] Произлиза от базалния слой на епидермиса или епитела на космените фоликули. Индуциран от интермитентно излагане на UV лъчи, засяга предимно фотоекспонирани зони, като лице, капилицииум и деколте. Проявява се при възрастни пациенти, като в много случаи туморите са множествени. Оличава се с благоприятен ход, нисък метастатичен потенциал и до 100% пет-годишна преживяемост с водещия оперативен метод на лечение в ранните стадии.[1]

Плоскоклетъчният карцином е втори по честота с 849 новорегистрирани случая у нас през 2015г.[2] Засяга възрастни пациенти с локализация по откритите части на кожата, изложени на влияние на UV лъчи. Може да възникне на база предхождащи лезии от термични, радиационни увреди или след трансформация на БЦК

при смесените хистологични типове, както и соларни кератози. Своевременно поставената диагноза и радикалното оперативно лечение в повечето случаи водят до пълно му излекуване с пет-годишна преживяемост до 95%. [1]

За съжаление в световен мащаб отчитаме тревожни трайни тенденции към нарастване на заболяемостта от кожни карциноми, което в комбинация с редица рискови фактори, като хроничните слънчеви изгаряния, имунокомпрометирани възрастни пациенти, negliжиране на проблема, опити за самолечение или терапевтични решения в разрез с международните онкологични стандарти, доведоха до все по-често диагностициране на случаи с авансирани форми на кожни карциноми. Смята се, че вече близо 10% от случаите с БЦК преминават в агресивни форми с деструктивен и безконтролен локален растеж и -макар и рядко - и с органно метастазиране. [3] ПККК е познат със завишена склонност към локален рецидив при по-големи и ниско диференцирани лезии. При 2% - 6% обаче заболяването прогресира с пет-годишна преживяемост едва 25%. [1] Познати са локално авансилара и метастатична форма, с предилективно разпространение в регионалните лимфни възли и по кожата, и по-рядко - във висцералните органи (0.5% - 5%), предимно в белия дроб. Общата смъртност при агресивните форми на ПККК се равнява на тази при злокачествен кожен. [1]

Все още не съществува утвърден стандарт за лечение на авансирал ПККК. ПККК е хетерогенен, силно имуногенен тумор с много генетични изменения. В опитите с таргетна терапия с EGFR-инхибиторите Cetuximab, Gefitinib и Erlotinib бе постигнат скромнен терапевтичен ефект, който, според авторите, се дължи на липсата на допълнителни биомаркери за селекция на подходящи пациенти. До момента няма одобрена таргетна терапия за лечение на ПККК. [4,5]

Класическа химиотерапия при прогресирало заболяване с Cisplatin, Carboplatin, 5-Fluorouracil, Bleomycin, Methotrexate, Adriamycin, Gemcitabine, Ifosfomide, таксани е с ниска успеваемост и постигнатият отговор обикновено е краткосрочен, последван от бърз рецидив или без достигане на лечебен ефект. [5,7]

Многократно повишената заболяемост сред имуносупресирани пациенти, високият мутационен туморен товар, както и установената експресия на PD-L1 при метастазирал ПККК, дадоха основание да се възлагат големи надежди за лечение с анти-PD1-антитела, което към момента оправдава очакванията. Активни проучвания в системното лечение с имунотерапия при метастатичен ПККК са с анти-PD1-антителата: Pembrolizumab, Nivolumab, Avelumab, Atezolizumab (+ МЕК-и cobimetinib) и Cemiplimab.

До момента най-добри резултати за ефективност показва анти-PD-1 антитялото Cemiplimab с достигане на 50% честота на обективен отговор, при 20% пълнен отговор и постигната едногодишна обща преживяемост в 60-90%. [8] За жалост предизвикателство в лечението на авансирания ПККК е първична и вторична имунорезистентност. Липсата на допълнителни биомаркери за селекция на подходящи пациенти е в основата на незадоволителните резултати. Затова усилията се насочиха към своевременното разпознаване на високо рискови пациенти, с прецизиране и персонализиране на терапевтичния избор. [9] Това доведе до **модифициране на препоръките за поведение при ПККК на Европейската асоциация по дермато-онкология (EADO)** [10], с акцент върху:

- прецизиране на понятието високорисков ПКК;
- модификации в терапевтичния подход при авансирал ПККК;
- преосмисляне ролята на оперативното лечение и сентинелната биопсия при ПКК;
- системни терапевтични възможности и индикации при авансирал ПККК.

По дефиниция високорисков ПККК е инвазивен тумор, стадиран като N0M0, с висок риск от локален рецидив и метастазиране, и към това определение отнасяме следните характеристики на лезиите:

- туморен **размер** > 2 см; с изключително висок риск > 4 см;
- туморна **локализация** с висок риск: уши, устни, слепоочие; в зона на белези от изгаряне; хроничен травматизъм, разязвяване или инфламация; предхождаща лъчетерапия;
- **туморна инвазия** > бмм или достигане до подлежаща мастна тъкан;
- **хистологичен тип и характеристики:** дезмопластичен, аденосквамозен, акантолитичен; Grade II-III ст. на диференциация; R1; периневрална и лимфоваскуларна инвазия;
- **имуносупресия;**
- **инвазия** и/или деструкция на подлежащи **костни структури.** [9]

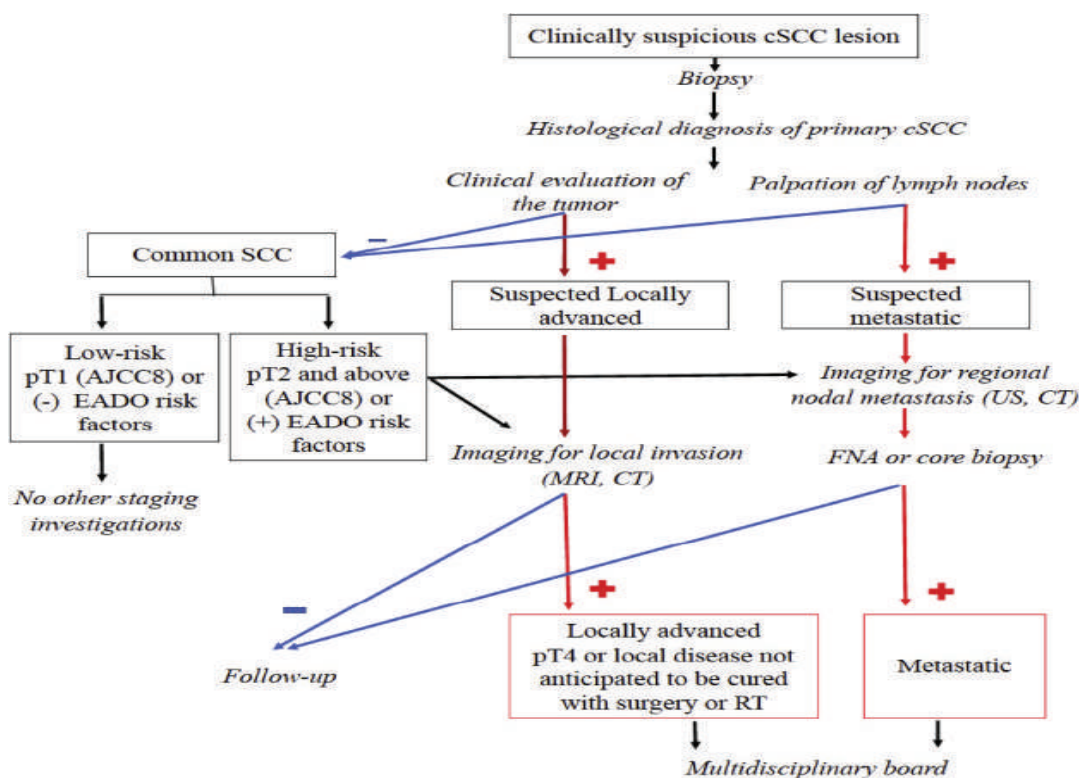
Терапевтичният подход при ПККК, разглеждан според риска от развитие на авансирани форми, изисква базисно ясно отдиференциране на ниско- от високорискови тумори. [фиг. 1]

При **нискорискови** пациенти с ПККК се препоръчва:

- оперативно лечение;
- клинично проследяване на 6-12 м за 5 години;
- без необходимост от регулярни образни изследвания;
- без необходимост от адювантна терапия.[10]

При **високорискови** пациенти с ПККК:

- оперативно лечение в по-широки граници;
- клинично проследяване на 3-6 м за дълъг период;
- с образни изследвания (УЗ, ПЕТ, ЯМР);
- адювантна лъчетерапия при перинеурална инвазия и > 3 показателя за висок риск.[10]



Фигура 1. Европейски интердисциплинарни препоръки за поведение при инвазивен плоскоклетъчен кожен карцином, базиран на риска.[10]

Прецизното идентифициране на високорисковите пациенти с ПККК спомага за адекватно стадиране, идентифициране на пациенти с лоша прогноза, базирана на риска и прецизиране на терапевтичния план.

Лечебните резултати сочат остра нужда от неоадювантна и адювантна терапия за предотвратяване риска от прогресия, с множество проучвания по темата, на които се възлагат големи надежди.

Доскоро разглеждахме случаите на **авансирали базоцелуларни карциноми** като казуистики и смятахме, че единствен метод за тяхното лечение е оперативният, с големи по обем ексзии, ампутации и други обезобразяващи операции, с необходимост от сложни реконструкции.

От 2014 г. системното лечение на кожните карциноми регистрира забележителен напредък и доведе до значителни тактически промени в международните онкологични принципи, като ни накара да преосмислим мястото на хирургията в лечебния процес. Локално авансиралият БЦК се лекува успешно у нас, посредством таргетна терапия с Hedgehog инхибитора Vismodegib от 2016 г., данни за постигната честота на обективен отговор в 87%, при пълен отговор – 58.8% и продължителност на отговора в до 98.8%, независимо от локализацията и степента на прорастване на тумора.[11] Добрите резултати доведоха до разширяване на индикациите за системно лечение и въвеждане от Европейската асоциация по дермато-онкология (EADO) на нова класификация, с изключителен практически принос в избора на правилен терапевтичен подход при БЦК. Представяме няколко клинични случая от нашата практика, със съответния лечебен избор, на база нововъведената класификация.[3; табл. 1]






Risk	Stage	Characteristics	Illustrative pictures	DTT-BCC Group (part 1)
Easy To Treat and low risk of recurrence	I	Low-risk common BCC None of the other stages characteristics. <i>Recurrences only come from blind treatments, or insufficient surgical margins.</i>		Not included
	Common BCC	IIA	Common BCC but management is more complex than usual for any reason linked to the tumor (location requiring technical skill, poorly defined tumor borders, prior recurrence) and/or to the patient (poor general status, comorbidities, or unwillingness to cooperate ...). <i>Good results and low rate of recurrence expected with surgery even if technically complicate, when the patient cooperates.</i>	
IIB		DTT-BCC mainly due to multiplicity of common BCC Very high number of common BCC (>10) or multiple complex BCC (> 5) in the setting of apparently sporadic cases or in Gorlin syndrome. <i>*When at least 1 of the multiple BCC can be classified III or IV, the patient will be classified accordingly, and not IIB</i>		2
Advanced BCC		IIIA	Locally advanced DTT-BCC out of critical areas Large and/or destructive tumors in non-critical or functionally significant areas. <i>Deemed curable without expected functional mutilations.</i>	
	IIIB	Locally advanced DTT-BCC in critical areas Large and/or destructive tumors in critical or functionally important areas (periocular, nose, ...). <i>Deemed curable by surgery, but functional impairment and/or mutilation are inevitable.</i>		4
	IIIC	Extremely advanced DTT-BCC Giant and/or deeply invasive tumors involving extracutaneous tissue (bone, muscles, vital or sensorial structures) responsible for an extreme clinical situation. <i>Cure cannot be expected by surgery whatever its extent.</i>		5
Metastatic BCC	IV	Distant metastases* <i>*Whatever the initial BCC staging, patient must be classified IV when metastatic.</i>		Not included

Таблица 1: Новата клинична класификация на Европейската асоциация по дермато-онкология (EADO).[3]

В основата на коректното разбиране и прилагане на **новата клинична класификация на EADO** заляга фундаменталният въпрос: „Как да разглеждаме базоцелуларния карцином?“

Експертите съветват подходът да бъде основан на дефиниране на БЦК като „лесен“ и „труден“ за лечение, с припознаване на различните клинични вариации към тези групи.[3]

Под **лесен за лечение** – в буквален превод на понятието Easy To Treat (ETT) от английски език – отнасяме нискорисков, единичен и с малък размер тумор.

Под **труден за лечение** – в буквален превод на понятието Dificult To Treat (DTT) от английски език – отнасяме:

- високо рисков тумор;
- всички форми на авансирал БЦК;
- рецидивен БЦК;
- Горлин-Голц синдром;
- класически "обикновен", но DTT, поради разположение в деликатни области или функционално неподходящи за операция.[3]

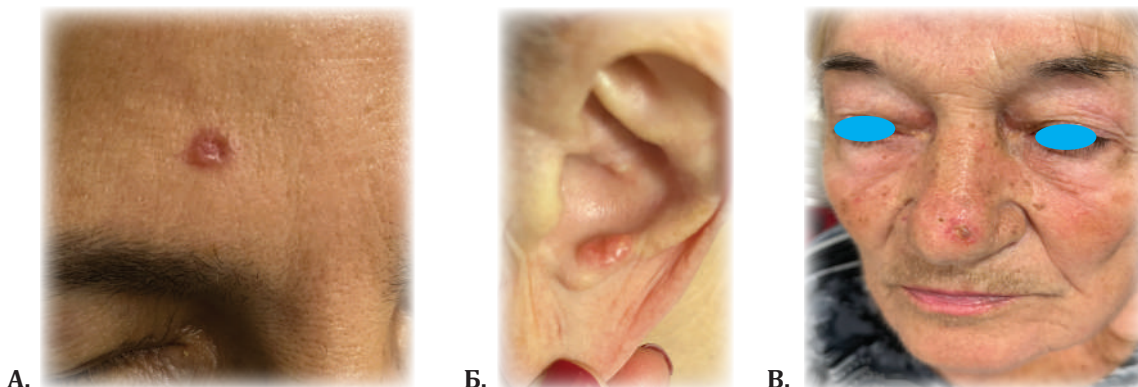
На база този подход експертите дефинират четири стадия на БЦК, с подгрупи от различни форми. [табл. 2]

Стадий	Подстадий	Описание
I ETT –лесен за лечение	IA	Класически "обикновен" БЦК
	IB	Лесен за лечение, но с висок риск за рецидив
II DTT- труден за лечение	IIA	НЕ авансирал, труден за лечение БЦК
	IIB	Множество неавансирани БЦК
III Авансирал БЦК	IIIA	Авансирал БЦК извън критични зони
	IIIB	Авансирал БЦК в критични зони
	IIIC	Екстремно авансирал БЦК
IV Метастатичен БЦК		Метастатичен БЦК

Таблица 2. Индивидуализиран и адаптиран авторски превод на стадийното разпределение в новата класификация на Европейската асоциация по дермато-онкология (EADO).

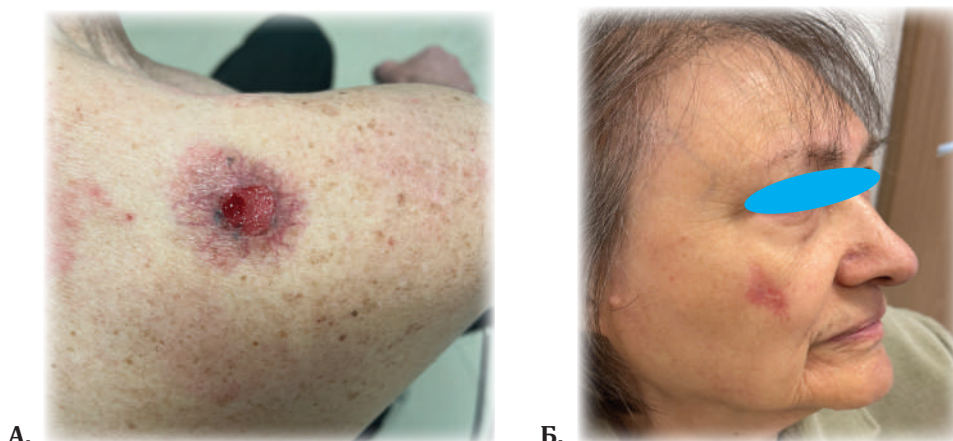
За по-прецизно разбиране и боравене с новата класификация представяме всеки стадий с пример от практиката.

• **IA стадий** – класически „обикновен“ базоцелуларен карцином или най-често срещаният в практиката малък по размер, операбилен и често неизискващ пластични замествания тумор. [фиг. 2]



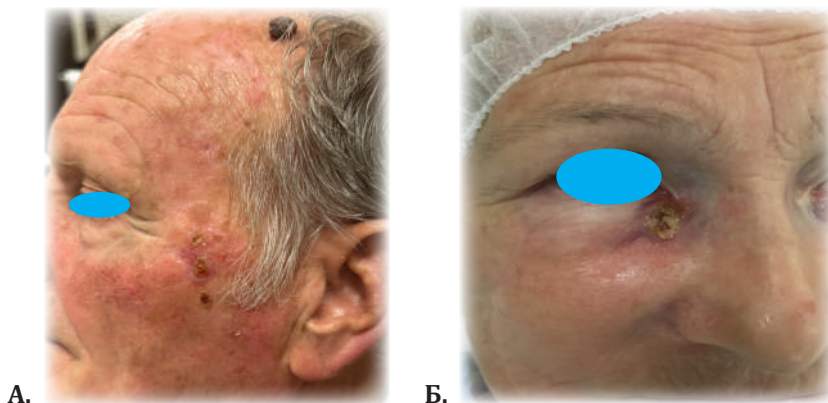
Фигура 2. IA ст. – Класически базоцелуларен карцином; **A.** в областта на челото при млада пациентка; **B.** в областта на лява ушна мида; **B.** в областта на върха на носа.

• **IB стадий** – лесен за лечение базоцелуларен карцином (ЕТТ), но с висок риск за рецидив, индикиран за оперативно лечение в по-широки граници. [фиг. 3]



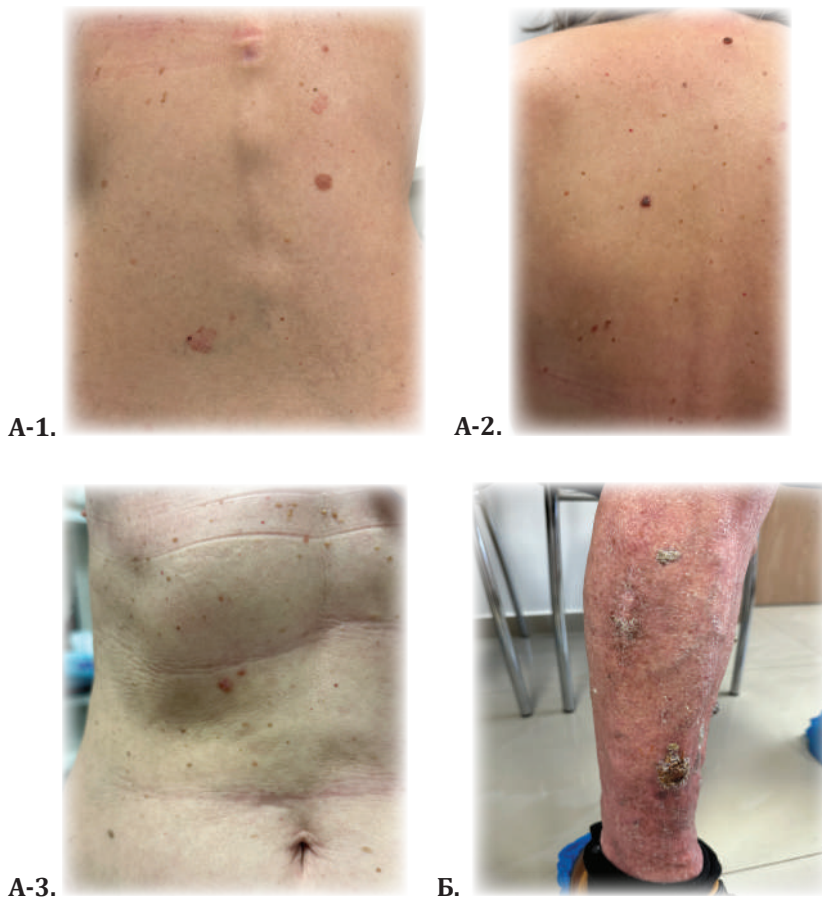
Фигура 3. IB ст. Високорисков базоцелуларен карцином **A.** в областта на дясно рамо при пациент с рецидив след лъчетерапия; **B.** в областта на дясна буза с инфилтративен характер – склеродермиформен БЦК.

• **IIA стадий** – неавансирал, труден за лечение (ДТТ) базоцелуларен карцином. [фиг. 4] При тези форми оперативното лечение изисква широка ексцизия, пластично заместване и отново крие значителен риск от рецидивни лезии. Независимо от риска, включването на системно лечение за I – IIA стадий е неоправдано.



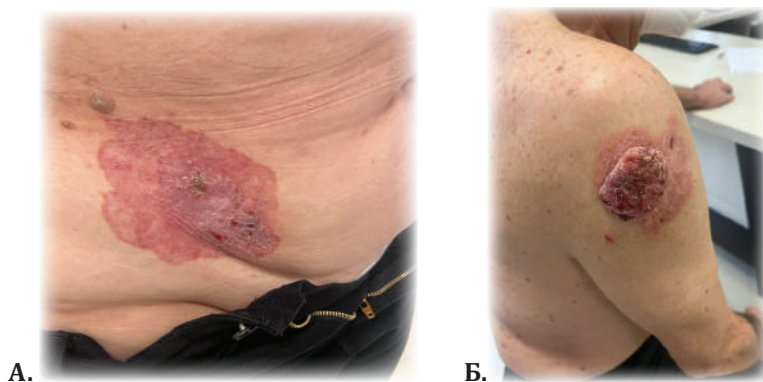
Фигура 4. IIA ст. неавансирал (ДТТ) базоцелуларен карцином; **A.** в областта на дясна буза с трудно определени макроскопски граници на туморната формация и на голяма площ; **B.** инфилтративен тумор в очен ъгъл, изискващ готовност за пластично възстановяване на долен клепач и слъзен канал.

• **IV стадий – множество неавансирани базоцелуларни карциноми.** При много пациенти със соларно увредена кожа установяваме първична множественост на лезиите по тялото. При малки по размер тумори, които са операбилни и разположени по тялото, лечение посредством таргетна терапия е напълно неоправдано, независимо от броя им. В случаи на множество големи, инфилтративни лезии или в такива, които бихме определили като трудни за лечение (ДТТ), системното лечение с таргетна терапия не само влиза в съображение, но дава забележителни резултати за пациентите, при липса на големи оперативни травми и безбройни хоспитализации. Пациенти с голям брой малки БЦК, особено с локализация в деликатни области като глава и шия, терапевтичният подход следва да бъде индивидуално съобразен от мултидисциплинарен екип. [фиг. 5]



Фигура 5. IV ст. Множествени неавансирани базоцелуларни карциноми; **А.** пример за пациентка с множество операбилни малки БЦК във IV ст., без индикации за системно лечение: **А-1,2** тумори в областта на кръста и горната част на гърба, **А-3** единичен на корем; **Б.** пациент с множество неавансирани БЦК в областта на долните крайници, с индикации за системно лечение.

• **III стадий –** илюстрира всички форми на **локално авансирани** и трудни за лечение БЦК **извън критични зони** или в такива, които не довеждат до трайна загуба на функционалност или не са в областта на главата и шията. Този стадий е изцяло индикиран за системно лечение, като оперативният подход би могъл да се включи в изолирани случаи, при остатъчни, малки по размер тумори, с вторично забавяне на лечебния ефект след постигнат веднъж такъв или при нежелани реакции и непоносимост на пациентите. [фиг. 6]



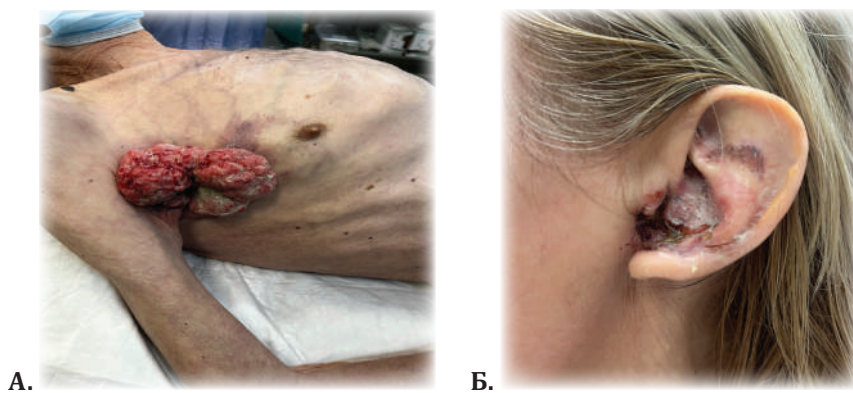
Фигура 6. III ст. Авансирал базоцелуларен карцином извън критични области; **А.** при жена в областта на корема; **Б.** при мъж в областта на дясно рамо.

• **IIIВ стадий** – илюстрира всички форми на **локално авансирани** и трудни за лечение **БЦК в критични зони**, като лице, очи и очен ъгъл, уста, нос, ушна мида, пръсти, независимо от размера. В тези случаи отново в съображение влиза системното лечение като първи избор, с цел избягване на ампутации, обезобразяващи операции, потенциална загуба на функционалност и не на последно място – поради високият риск от липса на траен радикален ефект и загуба на контрол на заболяването. [фиг. 7]



Фигура 7. IIIВ ст. Авансирал базоцелуларен карцином в критични зони; **А.** при жена в преаурикуларната област с ангажиране на лицев нерв и данни за дълбока инфилтрация и няколко малки синхронни лезии по тялото; **Б.** при жена със засягане на ушната мида и при потенциален избор на оперативно лечение необходим обем на лечение – частична ампутация; **В.** жена с няколко рецидива в областта на носа и очен ъгъл, с дълбока инфилтрация на зоната.

• **IIIС стадий** – **Екстремно авансирани форми** на БЦК със значителни размери независимо от локализацията, с деструкции на подлежащи структури, кървене и/или загуба на функционалност. Към този стадий клинично биха могли да бъдат отнесени и неголеми лезии, но инфилтриращи в дълбочина важни структури. [фиг. 8] Лечението на този стадий е само системното.



Фигура 8. IIIС ст. екстремно авансирал базоцелуларен карцином; **А.** при мъж в областта на кожата на дясна аксила, с давност над 20 г; **Б.** при млада жена с дълбока инфилтрация в ушния канал, с частична загуба на слуха.

• **IV стадий** – **метастатичен БЦК**, доскоро смятан за мит. Изключително рядка форма с органични метастази, подлежаща на системно лечение.

Заклучение:

Доброто познаване на киличните форми на кожните карциноми с техните вариации в ерата на иновативните лечебни възможности, трябва да бъде разглеждано извън рутинните граници и в съображение с индивидуалните характеристики на пациента, съпътстващата патология, потенциал за развитие на заболяването и не на последно място – характеристиките на самия тумор. Добрият терапевтичен подбор може да осигури максимална грижа за пациента при минимални рискове от инвалидизация или при максимален ефект от лечението. Доброто познаване на иновативните подходи спомага за правилното разбиране на ролята на оперативното лечение, при наличие на високо ефективни алтернативи и налага преосмисляне на ролята ѝ в различните клинични ситуации. Именно затова, в действителността от трайно зачестяване на авансиралите кожни карциноми, само мултидисциплинарните и персонализирани решения биха довели до траен успех.

Библиография:

- 1.** Ciężka M, Kamińska-Winciorek G et al The incidence and clinical analysis of non-melanoma skin cancer. *Sci Rep.* 2021 Feb 22;11(1):4337. doi: 10.1038/s41598-021-83502-8. Erratum in: *Sci Rep.* 2021 Jul 28;11(1):15705. PMID: 33619293; PMCID: PMC7900109.
- 2.** Заболеваемост от рак в България, 2015г. Български национален раков регистър. Ред. З.Валерианова, Н.Димитрова, М.Вуков. Том XXV, София, 2017.
- 3.** Peris K, Fagnoli MC et al European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. *Eur J Cancer.* 2023 Oct;192:113254. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113254. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37604067.
- 4.** Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:5924–5930.
- 5.** Bibeau F, Lopez-Crapez E, Di Fiore F, et al. Impact of FcyRIIa-FcyRIIIa polymorphisms and KRAS mutations on the clinical outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus irinotecan. *J Clin Oncol.* 2009;27:1122–1129.
- 6.** Bleomycin in advanced squamous cell carcinoma: A random controlled trial. Report of Medical Research Council Working Party on Bleomycin. *Br Med J.* 1976;1:188–190
- 7.** Khansur T, Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer.* 1991;67:2030–2032
- 8.** Wang BC, Xiao BY, Kuang BH, Lin GH. The efficacy and safety of cemiplimab in locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A comparative analysis of retrospective studies versus prospective studies. *Dermatol Ther.* 2022 Sep;35(9):e15715. doi: 10.1111/dth.15715. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35821497.
- 9.** Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015 Sep;51(14):1989-2007. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.110. Epub 2015 Jul 25. PMID: 26219687.
- 10.** Stratigos AJ et al., European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention, *European Journal of Cancer*, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.007>
- 11.** Basset-Seguin N, Hauschild A et al Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):729-36. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70198-1. Epub 2015 May 13. PMID: 25981813.