

## CEMPLIMAB ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI CU CELULE SCUAMOASE CAZ CLINIC

### CEMPLIMAB IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA TREATMENT – A CASE STUDY

**Gabriela Sechel<sup>1,2</sup>, Bianca Schuster<sup>2</sup>, Andreea Chivaran<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania, Braşov

<sup>2</sup>Spitalul Medlife Braşov

<sup>3</sup>Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Braşov

Autor corespondent: **Gabriela Sechel**, email [gabisechel@yahoo.com](mailto:gabisechel@yahoo.com)

#### Abstract

*Introduction:* Skin pathology presents a rising incidence worldwide. Squamous cell carcinoma linked to UV radiation exposure may present a favorable evolution if diagnosed early and appropriately approached.

*Aimes:* The purpose of this paper is to highlight the role of Cemiplimab as a unique treatment in squamous cell carcinoma.

*Discussion:* Recent studies demonstrate promising results of immunotherapy in squamous cell carcinoma, both as a treatment in advanced locoregional and metastatic disease

*Conclusion:* Remission can be obtained after immunotherapy even in older patients and advanced disease stages.

#### Rezumat

*Introducere.* Leziunile tegumentare prezintă o incidenţă în creştere la nivel global. Carcinomul cu celule scuamoase ce se dezvoltă în legătură cu expunerea la radiaţii UV poate avea o evoluţie favorabilă dacă este diagnosticat timpuriu şi tratat corespunzător. Imunoterapia a câştigat în ultimele decenii un rol semnificativ în terapia cancerului cu celule scuamoase.

*Scop.* Scopul acestei lucrări este evidenţierea răspunsului la terapia cu Cemiplimab ca tratament unic în cazul cancerului cu celule scuamoase.

*Discuţii.* Studiile recente demonstrează rezultate promiţătoare ale imunoterapiei în cazul carcinoamelor cu celule scuamoase, atât ca tratament în boala avansată loco-regională cât şi metastatică.

*Concluzii.* Remisia poate fi obţinută cu ajutorul imunoterapiei chiar şi în cazul vârstei înaintate şi a prezentării în stadiu avansat.

**Key-words:** *squamous cell carcinoma, immunotherapy, skin cancer*

**Cuvinte cheie:** *carcinom cu celule scuamoase, imunoterapie, cancer tegumentar*

#### Introducere

Carcinomul cu celule scuamoase reprezintă o leziune tegumentară ce apare cel mai adesea la nivelul zonelor expuse la razele ultraviolete (expunerea la soare) şi este al doilea cel mai frecvent tip de cancer al pielii (după carcinomul bazocelular, şi urmat de melanom) (Alam M, 2001). Leziunile precursorare carcinomului cu celule scuamoase sunt keratoza actinică şi boala Bowen şi, descoperite şi tratate din timp, pot preveni invazia şi metastazarea, îmbunătăţind prognosticul (Wells J, 2021).

Caracteristicile carcinoamelor tegumentare (cu excepţia melanomului) sunt vârsta înaintată de apariţie (70 ani), afectarea predominant a bărbaţilor (posibil legat de factorul ocupaţional ce poate

implica la bărbaţi, mai mult decât în cazul femeilor, expunerea la raze ultraviolete), frecvenţa crescută în cazul persoanelor caucaziene şi, în special, a celor cu tip tegumentar susceptibil arsurilor solare (Kyrgidis A, 2010). O remarcă aparte în cadrul studiilor epidemiologice ale cancerelor tegumentare o constituie frecvenţa crescută a acestor patologii în cazul populaţiei australiene, fapt explicat prin migraţia unei populaţii cu ten deschis la culoare într-o zonă geografică intens expusă razelor ultraviolete (Wells J, 2021).

În plus faţă de expunerea la razele ultraviolete (care reprezintă cel mai important factor de risc), carcinomul cu celule scuamoase mai poate fi determinat de imunosupresie, de infecţia HPV (human papillomavirus) sau de către expu-

nera la radiații ionizante și substanțe carcinogene (Thompson AK, 2016).

Incidența în creștere a cancerelor tegumentare este cauzată de îmbătrânirea populației, pe de o parte, și diagnosticarea facilă, pe de altă parte. În plus, ținând cont că acestea sunt în strânsă legătură cu expunerea la soare, poluarea din ultimele decenii, însoțită de subțierea stratului de ozon, precum și expunerea voluntară la raze ultraviolete în cadrul saloanelor profesionale de bronzat, contribuie la numărul tot mai crescut al cancerelor tegumentare (Umar SA, 2022).

Conform a două meta-analize, expunerea la radiații UV din saloanele de bronzat crește riscul cancerului cu celule scuamoase cu 67% (Wehner MR, 2016).

Carcinomul cu celule scuamoase poate apărea în asociere cu cicatrice sau răni cronice (ulcere Marjolin) (Das KK, 2015, Senet P, 2012), acestea apărând în procente similare la toate rasele și au tendința de a fi mai greu de tratat și cu o rată mai mare de recidivă. (Mullen JT, 2016). Unele defecte genetice precum albinismul, xeroderma pigmentosum, precum și imunopresia (în cazul stărilor post-transplant, limfoamelor, leucemiilor sau infecției HIV) sau radioterapia (în teritoriile iradiate) pot predispuce la apariția carcinomului cu celule scuamoase (Mabula JB, 2012, Halkud R, 2014).

Aspectul carcinomului cu celule scuamoase îl reprezintă o leziune tegumentară posibil ulcerată sau având margini elevate, delimitate, posibil cu formarea de cruste. Cea mai frecventă localizare este la nivelul feței, în special buza inferioară, pleoapa inferioară, pavilionul urechii, regiunea periauriculară, fruntea, scalpul. În cazul invaziei loco-regionale, se pot palpa adenopatii cervical, preauricular și submandibular sau pot fi prezente simptome precum durerea sau paresteziile în cazul invaziei structurilor nervoase. Toate acestea contribuie la o morbiditate semnificativă și la alterarea calității vieții pacientului (Kallini JR, 2015).

Orice leziune tegumentară suspectă a fi carcinom tegumentar necesită pentru confirmarea diagnosticului fie biopsie excizională, în cazul formațiunilor mici, fie puncție-biopsie preoperatorie, urmată de excizie și reconstrucție chirurgicală, în cazul formațiunilor voluminoase. Diagnosticul de certitudine este unul histopatologic, în urma analizei piesei de biopsie sau a structurilor excizate (Roozeboom MH, 2013).

În ceea ce privește evaluarea pacientului cu carcinom scuamos, imagistica joacă un rol important. Tomografia computerizată este metoda de elecție pentru depistarea invaziei structurilor limfatice și a metastazelor osoase sau ale țesuturilor moi. Rezonanța magnetică aduce un beneficiu semnificativ în depistarea invaziei neurale și a extensiei la nivel orbital sau intracranian (Wells J, 2021).

În urma corelării tuturor caracteristicilor leziunii maligne depistate se alcătuește stadializarea TNM (tumora, noduli limfatici, metastaze). Odată diagnosticat, carcinomul cu celule scuamoase necesită tratament individualizat. De primă intenție poate fi practicat excizia, însoțită sau nu de tratament neoadjuvant sau adjuvant (radioterapie, chimioterapie, imunoterapie) (Edge SB, 2010).

Printre tehnicile de excizie chirurgicală a carcinomului cu celule scuamoase se practică excizia standard (cu margini de siguranță de 4-6 mm), chiuretaj cu electrodesicare și chirurgia micrografică Mohs (Kim JYS, 2018). Marginile de siguranță pot crește până la 10 mm pentru carcinoamele cu celule scuamoase încadrate ca fiind high-risk sau very high-risk (Stratigos AJ, 2020).

În cazul carcinoamelor cu risc scăzut de recidivă și/sau metastazare și în cazul pacienților cu contraindicații pentru intervenția chirurgicală se pot efectua terapii alternative de primă intenție, precum radioterapia superficială sau alt tip de radioterapie și criochirurgia. Acestea pot avea rezultate mai puțin satisfăcătoare prin comparație cu chirurgia tradițională (Lansbury L, 2013).

Carcinomul cu celule scuamoase extins loco-regional sau metastazat necesită terapie adjuvantă, reprezentată de radioterapie, însoțită sau nu de chimioterapie (utilizând substanțe precum cisplatin și inhibitori ai factorului de creștere epidermică) (Veness MJ, 2005). Cazurile inoperabile pot necesita o combinație a celor două tipuri de terapie care să înlocuiască chirurgia excizională, sau mai nou, imunoterapia, ca standard actual. În plus, această categorie de pacienți necesită îngrijiri paliative (Guthrie TH Jr, 1990).

### Scop

Scopul acestei lucrări este evidențierea răspunsului la terapia cu Cemiplimab ca tratament unic în cazul cancerului cu celule scuamoase

**Caz clinic.**

Pacientă în vârstă de 80 de ani se prezintă pentru formațiuni cutanate la nivelul obrazului stâng, apărute în urmă cu aproximativ 8 luni de zile și care a prezentat evoluție progresivă până în momentul consultului; pacienta menționează și apariția unei formațiuni subcutanate în urmă cu 2 luni de zile la nivel submandibular dreapta.

La momentul examinării, pacienta prezintă formațiune tumorală cutanată zigomatică stângă de aproximativ 6 cm, ulcerată, conopidiformă, o formațiune tumorală cutanată la nivelul buzei inferioare de aproximativ 2,5 cm și bloc adenopatic submandibular drept, de aproximativ 6 cm (Figura 1).



Fig. 1. Formațiune tumorală cutanată zigomatică stângă de aproximativ 6 cm, ulcerată, conopidiformă; formațiune tumorală cutanată la nivelul buzei inferioare de aproximativ 2,5 cm; bloc adenopatic submandibular drept de 6 cm.

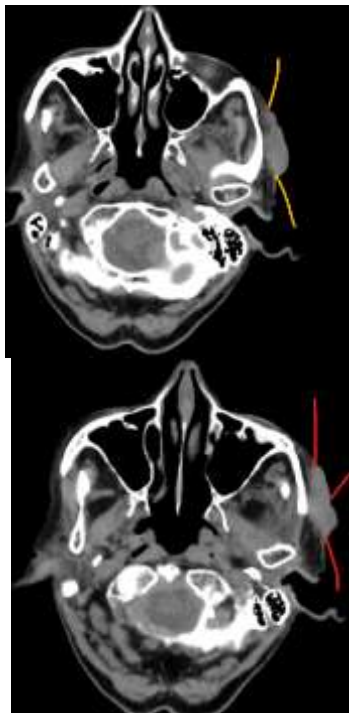


Fig. 2. Examen CT cap, gât cu substanță de contrast - Formațiune tumorală cu aspectul unui conglomerat nodular proiectată în plan cutanat la nivelul regiunii temporale și perizigomatic stânga, pe o lungime de aproximativ 4,5cm cu grosime de 1,1cm. Formațiunea cutanată este solidă, iodofilă, neomogenă, cu structuri parafluide de tip necrotic care infiltrează în profunzime grăsimea, având un raport cu mușchiul maseter pe o distanță de 0,8cm. Glanda parotidă stângă este indemă lezional și conține un limfonodul de 0,8cm. Bloc adenopatic submandibular drept pe o lungime de 6cm cu adâncime maximă de 3,3cm, bloc format din trei adenopatii necrozate, fără efracție capsulară, cu dimensiuni de 2,7cm, 1,4cm și 1cm, măsurate în axul scurt, amprentează glanda submandibulară fără invazia acesteia. Adenopatie necrozată, fără efracție capsulară latero-cervicală dreaptă în dreptul corpului vertebral C5 anterior de vena jugulară comună, cu diametru maxim în axul scurt de 1,1cm și o altă de partea stângă în același plan de 0,8cm. Modificări de structură osoasă la nivelul osului zigomatic și solzului temporalului de partea stângă.

Se recomandă efectuarea CT regiune cap, gât, torace, abdomen și pelvis nativ și cu substanță de contrast și puncție biopsie tumorală.

În urma evaluării imagistice (Fig. 2) se evidențiază un conglomerat nodular la nivelul regiunii temporo-zigomatice stângi de 4,5/1,1cm, în contact cu mușchiul maseter, bloc adenopatic submandibular drept de 6/3,3cm și adenopatii latero-cervicale drepte de 1,1cm și, respectiv, 0,8cm. Biopsia tumorală relevă carcinom spinocelular G1 la nivelul ambelor formațiuni cutanate (zigomatică stângă și buză inferioară).

Consulturile de specialitate (chirurgie și radioterapie) concluzionează cazul fără indicație chirurgicală sau radioterapică cu indicație curativă și recomandă reevaluare oncologică și tratament sistemic.

Se decide inițierea terapiei cu Cemiplimab 350mg doză totală, repetată o dată la fiecare 21 de zile, în total 11 ședințe. Pe parcursul imunoterapiei au fost monitorizate funcțiile vitale și au fost prelevate probe de laborator, cu rezultate în limite normale. Scala ECOG a prezentat rezultate de grad 0 sau 1 pe toată perioada imunoterapiei. În ceea ce privește reacțiile adverse, inițial au predominat simptome ușoare precum amețeli și inapetență, urmate de apariția palpitațiilor (pentru care au fost efectuate consulturi interdisciplinare în vederea evaluării funcției tiroidiene și cardiace și care nu au relevat modificări semnificative) și a episoadelor dispneice acute, începând cu a șaptea ședință și prurit tegumentar generalizat tranzitor, la sfârșitul terapiei. Atât palpitațiile, cât și episoadele dispneice reprezintă simptome care nu s-au repetat de-a lungul terapiei.

Din punct de vedere al evoluției tumorale și a adenopatiilor, formațiunile s-au aflat în remisie progresivă de la o ședință la următoarea, chiar de la începutul imunoterapiei cu Cemiplimab (Fig. 3). Ecografia de părți moi următoare celei de a cincea ședințe evidențiază limfonodul trigon carotidian drept de 9,5/4,7 mm cu sinus redus și fără semnal vascular prezent, limfonodul submandibular stâng de 14/5,5 mm, fără aspect patologic, limfonodul la nivelul glandei parotide stângi infracentimetric, fără aspect patologic, formațiuni limfonodulare grupate infracentimetrice latero-cervical dreapta. La examenul clinic din cadrul ședinței cu numărul șapte, formațiunea zigomatică stângă se află în curs de epitelizare, aplatizată, mobilizabilă, cu dimensiuni de aproximativ de

4cm, în remisie față de examenul precedent, tumora de la nivelul buzei inferioare în remisie completă și fără adenopatie palpabilă la nivel submandibular dreapta.



Fig. 3. Aspectul în remisie al formațiunilor după inițierea imunoterapiei cu Cemiplimab.

La sfârșitul celor unsprezece ședințe de terapie cu Cemiplimab aspectul în remisie al formațiunilor tegumentare și al adenopatiilor se menține (Fig. 4) și se recomandă reevaluare CT (Fig. 5) craniu, gât, torace, abdomen și pelvis nativ și cu substanță de contrast. Imagistica evidențiază minime modificări tegumentare la nivelul regiunii zigomatice stângi, fără adenopatii adiacente. Ecografia de părți moi efectuată la nouă luni după inițierea terapiei cu Cemiplimab confirmă lipsa caracterelor adenopatică. Se recomandă continuarea tratamentului, cu reevaluare clinică și imagistică și evaluare periodică a TSH, FT4, ACTH, a funcțiilor hematologică, renală și hepatică și glicemia, pentru urmărirea posibilelor reacții adverse mediate imun.



Fig. 4. Aspectul în remisie al formațiunilor după 11 ședințe de imunoterapie cu Cemiplimab.

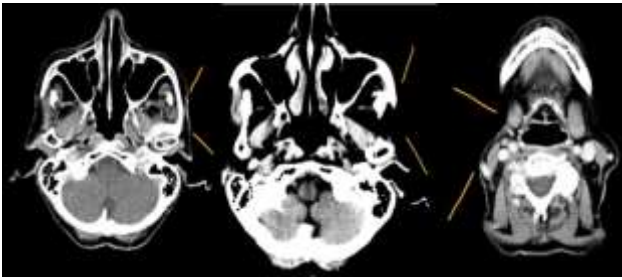


Fig. 5. Examen CT cap, gât cu substanță de contrast - Aspect mai iodofil al tegumentului în regiunea zigomatică stângă, fără evidențierea unor formațiuni nodulare în profunzime. Dispariția blocului adenopatic submandibular drept. Fără adenopatii patologice submandibulare, laterocervicale bilaterale.

### Discuții

Având în vedere efectele adverse sistemice importante ale radioterapiei și chimioterapiei și ținând cont de fiziopatologia cancerului cu celule scuamoase, în ultimele decenii au fost conduse studii în direcția imunoterapiei. Carcinomul cu celule scuamoase este caracterizat de un important răspuns inflamator al organismului care se desfășoară de-a lungul tuturor stadiilor invaziei tumorale (Federico A, 2007, Lonkar P, 2011). Razele ultraviolete reprezintă principalul factor care declanșează și întreține acest răspuns inflamator la nivelul stratului bazal al epidermului (Taylor CR, 1996). Astfel, producția de specii reactive ale oxigenului, oxid nitric, citochine, chemochine, prostaglandine, factor de creștere de către celulele macrofage și neutrofile implicate în răspunsul inflamator induc modificări ale ADN-ului și favorizează creșterea celulară, susținând procesul cancerigen (Gasparoto TH, 2012).

Imunoterapia presupune un tratament țintit, îndreptat către un anumit factor declanșator sau de întreținere al procesului cancerigen. Chimioterapia în cazul carcinomului cu celule scuamoase include tratamentul cu cetuximab, gefitinib, osimertinib, împotriva inhibitorilor receptorului factorului de creștere celulară (EGFR), întrucât a fost demonstrată expresia acestuia la nivelul a mai mult de 80% din tumorile cu celule scuamoase și majorității metastazelor date de acest tip de carcinom (ORR<10-16%) (Hashmi AA, 2018). În prezent sunt aprobate tratamente și cu cemiplimab (ORR:44-54%, CR:0-13%, PR:31-50%) (Rischin D, 2020) și pembrolizumab (studiu de fază II Keynote 629, ORR:34-50%, CR:4-17%, PR:25-33%)

(Hughes BGM, 2021) cu rezultate promițătoare în cazul carcinoamelor cu celule scuamoase avansate (Claveau J, 2020). Acestea acționează ca anticorpi anti PD-1 (programmed cell death 1) de pe suprafața limfocitelor T, inhibând procesul imunitar (răspunsul antitumoral al limfocitului). Anumite situații precum contraindicații pentru chirurgie, vârstă înaintată, comorbidități multiple, tumoră recurentă, carcinom în stadiu avansat (invadarea loco-regională ce nu poate fi tratată chirurgical sau prin radioterapie și metastazarea), afectarea unei zone cu importanță funcțională și estetică, precum și dorința pacientului, pot constitui indicații pentru imunoterapie (Ansary TM, 2020).

Prognosticul cancerului cu celule scuamoase este determinat de mai mulți factori, precum: diametrul și grosimea leziunii la momentul diagnosticului, diferențierea celulară, invazia loco-regională (noduli limfatici, invazie perineurală), prezența metastazelor. Cu cât o leziune este mai mică (sub 2 cm în diametru), mai puțin elevată de la tegument (sub 2 mm), cu o celularitate mai bine diferențiată la examenul histopatologic și fără invazie loco-regională sau metastaze, prognosticul este mai bun (Fania L, 2021).

Prevenția carcinomului cu celule scuamoase constă în protecția față de razele ultraviolete, efectuarea de consulturi dermatologice periodice pentru screening-ul leziunilor cu potențial malign și diagnosticarea și tratarea corespunzătoare a leziunilor premaligne (Wells J, 2021).

### Concluzii

Imunoterapia deține un rol important în tratamentul leziunilor tegumentare carcinoatoase. În cazul carcinomului cu celule scuamoase, Cemiplimab prezintă rezultate promițătoare în ceea ce privește remisia formațiunilor și vindecarea. Particularitatea cazului clinic descris constă în răspunsul favorabil prezent în urma terapiei cu Cemiplimab în cazul unei paciente vârstnice ce s-a prezentat cu leziuni tegumentare în stadiu avansat și invazie loco-regională.

### Bibliografie

- [1] Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med 2001; 344(13):975–983.
- [2] Ansary TM, Hossain MDR, Komine M, Ohtsuki M. Immunotherapy for the Treatment of Squamous Cell Carcinoma: Potential Benefits and Challenges. Int J Mol Sci. 2022 Aug 1;

- 23(15): 8530.
- [3] Ogata D, Namikawa K, Otsuka M, et al. Systemic treatment of patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma: response rates and outcomes of the regimes used. *Eur. J Cancer*. 2020 Mar; 127:108-117.
- [4] Claveau J, Archambault J, Ernst DS, et al. Multidisciplinary management of locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr. Oncol*. 2020;27:e399–e407.
- [5] Das KK, Chakaraborty A, Rahman A, Khandkar S. Incidences of malignancy in chronic burn scar ulcers: experience from Bangladesh. *Burns*. 2015 Sep; 41(6): 1315-21.
- [6] Edge SB. American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC Cancer Staging Handbook: From the AJCC Cancer Staging Manual 7th ed*. New York, NY: Springer; 2010.
- [7] Fania L, Didona D, Di Pietro FR, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2021; 9: 171.
- [8] Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, et al. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer*. 2007; 121: 2381–2386.
- [9] Gasparoto TH, de Oliveira CE, de Freitas LT, et al. Inflammatory events during murine squamous cell carcinoma development. *J. Inflamm*. 2012; 9: 46.
- [10] Guthrie TH Jr, Porubsky ES, Luxenberg MN, et al. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multi-modality therapy. *J Clin Oncol* 1990; 8(2): 342–346.
- [11] Halkud R, Shenoy AM, Naik SM, et al. Xeroderma pigmentosum: clinicopathological review of the multiple oculocutaneous malignancies and complications. *Indian J Surg Oncol*. 2014 Jun; 5(2):120-4.
- [12] Hashmi AA, Hussain ZF, Aijaz S, et al. Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in South Asian head and neck squamous cell carcinoma: Association with various risk factors and clinicopathologic and prognostic parameters. *World J. Surg. Oncol*. 2018;16:118.
- [13] Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncol*. 2021 Oct;32(10):1276-1285.
- [14] Kallini JR, Hamed N, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: Epidemiology, classification, management, and novel trends. *Int. J. Dermatol*. 2015; 54: 130–140.
- [15] Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad. Dermatol*. 2018 Mar;78(3):560-578.
- [16] Kyrgidis A, Tzellos TG, Kechagias N, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: risk factors of overall and recurrence-free survival. *Eur J Cancer* 2010; 46(9): 1563–1572.
- [17] Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 347: f6153.
- [18] Lonkar P, Dedon PC. Reactive species and DNA damage in chronic inflammation: reconciling chemical mechanisms and biological fates. *Int J Cancer*. 2011; 128: 1999–2009.
- [19] Mabula JB, Chalya PL, Mchembe MD et al. Skin cancers among Albinos at a University teaching hospital in Northwestern Tanzania: a retrospective review of 64 cases. *BMC Dermatol*. 2012 Jun 8; 12: 5.
- [20] Mullen JT, Feng L, Xing Y, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Ann Surg Oncol*. 2006 Jul; 13(7): 902-9.
- [21] Rischin D, Migden MR, Lim AM, 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 Jun; 8(1): e000775.
- [22] Roozeboom MH, Mosterd K, Winnepeninckx VJ, et al. Agreement between histological subtype on punch biopsy and surgical excision in primary basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(7): 894–898.
- [23] Senet P, Combemale P, Debure C, et al; Angio-Dermatology Group of The French Society Of Dermatology. Malignancy and chronic leg ulcers: the value of systematic wound biopsies: a prospective, multicenter, cross-sectional study. *Arch Dermatol*. 2012 Jun; 148(6): 704-8.
- [24] Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al.; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin. *Eur J Cancer*. 2020 Mar;128:60-102.
- [25] Taylor CR, Sober AJ. Sun exposure and skin disease. *Annu Rev Med*. 1996; 47: 181–191.
- [26] 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(4): 419–428.
- [27] Umar SA, Tasduq SA. Ozone Layer Depletion and Emerging Public Health Concerns—An Update on Epidemiological Perspective of the Ambivalent Effects of Ultraviolet Radiation Exposure. *Front. Oncol.* 2022; 12: 866733.)
- [28] Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, et al. 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): 870–875.
- [29] Wehner MR, Chren MM, Nameth D, et al. - International prevalence of indoor tanning: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2014 Apr; 150(4): 390-400.
- [30] Wells J, Goyal N, Najjar T, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Treatment & Management. <https://emedicine.medscape.com/article/1965430>. 2021

**Contribuția autorilor:** conceptualizare GS, BS; culegerea datelor: GS, BS, analiza datelor și / sau interpretarea datelor: GS, BS, AC; scriere-pregătirea textului inițial GS, BS, AC, revizuire și editare: GS, AC

**Surse de finanțare:** niciuna

**Conflicte de interese:** autorii nu au conflicte de interese relevante pentru acest articol.