

PROFILUL DE GRAVITATE AL CARCINOAMELOR
SPINOCELULARE DINTR-UN CENTRU
DE REFERINȚĂ TERȚIAR

SEVERITY PROFILE OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA
CASES IN A TERTIARY REFERRAL CENTER

MIRELA NICHITA*, LILIANA GABRIELA POPA*,**, ANA MARIA FORSEA*,**
ALEXANDRA NICOLESCU*, ADELINA VASILESCU*, MARA MĂDĂLINA MIHAI*,**
CORNELIA NIȚPIR***,****, CĂLIN GIURCĂNEANU*,**

Rezumat

Introducere

Carcinomul spinocelular cutanat (CSCc) este al doilea cel mai frecvent cancer de piele, iar incidența sa este în creștere la nivel mondial. Deși majoritatea cazurilor de CSCc au un prognostic excelent, o categorie cu risc crescut de CSCc este asociată cu recurențe frecvente și rată importantă de metastazare, având un prognostic prost.

Obiectiv

Evaluarea caracteristicilor clinice și histopatologice și a profilului de severitate al CSCc diagnosticate într-un centru de referință terțiar pe o perioadă de 5 ani.

Materiale și metode

Pe baza foilor de observație ale pacienților diagnosticați cu CSCc în clinica noastră în perioada Ianuarie 2011 - Decembrie 2015, au fost analizate variabile ca vârsta, sexul, localizarea anatomică și unele caracteristici clinice și histopatologice.

Rezultate

Au fost identificați 108 pacienți diagnosticați cu CSCc, cu vârsta medie de 72.28 ± 9.77 ani și raportul pe sexe (M/F) de 1.03. 62% dintre CSCc au fost localizate în regiunea capului și gâtului. Diametrul tumorii a variat

Summary

Introduction

Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is the second most common skin cancer and its incidence is rising worldwide. Although most cSCC cases have an excellent prognosis, a subset of high risk cSCC is associated with increased recurrence and metastasis rates and a considerably worse outcome.

Objective

To assess the clinical and histopathologic characteristics and the severity profile of cSCCs diagnosed in a tertiary referral center during a 5 year period.

Materials and methods

Based on the medical records of patients diagnosed with cSCC in our clinic between January 2011 and December 2015, variables like age, sex, anatomic location, clinical and histopathologic features were analyzed.

Results

108 patients were identified, with a mean age of 72.28 ± 9.77 years and a gender ratio (M/F) of 1.03. 62% of cSCCs were located in the head and neck region. Tumor diameter ranged from 0.3 to 6.5 cm, the mean diameter

* Clinica de Dermatologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias, București, România.

Department of Dermatology, Elias Emergency University Hospital, Bucharest, Romania.

** Catedra de Dermatologie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, București, România.
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania.

*** Clinica de Oncologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias, București, România.

Department of Oncology, Elias Emergency University Hospital, Bucharest, Romania.

**** Catedra de Oncologie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, București, România.
Department of Oncology, Faculty of Medicine, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania.

între 0.3 și 6.5 cm, diametrul mediu fiind semnificativ mai mare la bărbați. 41.6% au fost CSC in situ. 47.6% din CSCc invazive au fost bine diferențiate și 52.4% au fost moderat diferențiate. 71.4% din CSCc invazive implicau dermul profund, 11.1% hipodermul, iar 12.7% musculatura. Invația în hipoderm și în stratul muscular a fost mai frecventă la bărbați. 86.7% din CSCc invazive în profunzime au fost localizate la nivelul capului și gâtului. Invația limfatică și perineurală au fost rare. Nu a fost diagnosticat niciun CSCc metastatic. Toate CSCc au fost excizate chirurgical, cu margini libere în 80.5% din cazuri.

Concluzii

Pacienții se prezintă frecvent cu CSCc de dimensiuni mari și profund invazive, îngreunând tratamentul și având un risc crescut de recurențe și metastazare.

Cuvinte cheie: cancer de piele non-melanocitar, carcinom spinocelular cutanat, histopatologie, prognostic.

Intrat în redacție: 9.03.2018

Acceptat: 30.04.2018

being significantly larger in men. 41.6% were in situ SCC. 47.6% of invasive cSCCs were well differentiated and 52.4% moderately differentiated. 71.4% of invasive cSCCs involved the deep dermis, 11.1% the hypodermis, and 12.7% the musculature. Invasion of the hypodermis and musculature was more frequent in men. 86.7% of deeply invasive cSCCs were located in the head and neck region. Perineural and lymphatic invasion were uncommon. No metastatic cSCC was diagnosed. All cSCCs were surgically excised, achieving clear margins in 80.5% cases.

Conclusions

Patients often present with large and deeply invasive cSCC, posing therapeutic difficulties and carrying higher recurrence and metastatic risks.

Key words: non-melanoma skin cancer, cutaneous squamous cell carcinoma, histopathology, prognosis.

Received: 9.03.2018

Accepted: 30.04.2018

Introducere

Cancerle de piele non-melanocitare (CNM), ce includ carcinomul bazocelular (CBC) și carcinomul spinocelular (CSC), sunt cele mai frecvente cancere. În ciuda importanței morbidității și mortalității asociate și a costurilor ridicate ale tratamentului, nu există în prezent registre naționale pentru CNM, prin urmare incidența lor exactă nu este cunoscută.

CSCc este rezultatul proliferării maligne a keratinocitelor epidermice suprabazale. Este al doilea cel mai frecvent cancer de piele, depășit doar de CBC, iar incidența sa este în constantă creștere la nivel mondial [1]. Are o incidență estimată la 0.03-3.5 cazuri/ 100,000 locuitori/ an, ce variază direct proporțional cu media radiațiilor ultraviolete anuale (UVR) [2]. Incidența CSCc este cea mai mare în regiunile apropiate de ecuator [3]. Spre deosebire de CBC, care apare de novo, cele mai multe CSCc se dezvoltă din leziuni precursorale, și anume cheratozele actinice și boala Bowen. Deși cel mai important factor de risc este expunerea UV cumulativă de-a lungul vieții, anumite afecțiuni moștenite (xeroderma pigmentosa, albinismul, epidermoliza buloasă distrofică, epidermodisplazia veruciformă, etc.), imunosupresia cronică (pacienți cu transplant de organ, administrare cronică de glucocorticoizi sau alte

Introduction

Non-melanoma skin cancers (NMSCs), comprising basal cell carcinomas (BCCs) and squamous cell carcinomas (SCCs) are the most common malignancies. Despite the substantial associated morbidity and mortality and the important costs of treatment, NMSCs are not currently reported to cancer registries, and their exact incidence is not known.

Cutaneous SCC (cSCC) is the result of the malignant proliferation of suprabasal epidermal keratinocytes. It is the second most common skin cancer, only exceeded by BCC and its incidence is steadily rising worldwide [1]. It has an estimated incidence of 0.03-3.5 cases / 100,000 people / year, directly related to the average annual ultraviolet radiation (UVR) [2]. The incidence of cSCC is highest in regions closer to the equator [3]. Unlike BCC, which arises de novo, most cSCC develop from precursor lesions, namely actinic keratoses and Bowen's disease. Although the most important predisposing factor is cumulative lifetime UV exposure, certain inherited disorders (xeroderma pigmentosa, albinism, dystrophic epidermolysis bullosa, epidermodysplasia verruciformis, etc.), chronic immunosuppression (in organ transplant recipients, long-term glucocorticoid use, or HIV infection), exposure to ionizing radiation, chemical carcinogens (arsenic,

medicamente imunosupresoare sau infecție HIV), expunere la radiații ionizante, carcinogeni chimici (arsenic, hidrocarburi aromatice, insecticide sau ierbicide) și infecția cu papilomavirusul uman (HPV) contribuie la apariția CSCc [4-13]. De asemenea, aproximativ 95% din cancerule de piele ce apar în zone de inflamație sau iritație cronică sunt CSC, fiind denumite ulcere Marjolin [14].

CSCc afectează în general persoanele vârstnice și apar rar înainte de vârsta de 45 ani [15], deși studii recente arată o creștere a incidenței CSCc la persoanele tinere [16]. Genodermatozele menționate mai sus și imunosupresia cronică predispun la apariția CSCc la o vârstă mult mai mică.

CSCc este ușor de abordat în stadii incipiente, dar în lipsa tratamentului produce distrucție tisulară locală până la desfigurare și are potențial de metastazare semnificativ (rata de metastazare a fost raportată între 0.5 și 6%) [17,18]. Deși reprezintă doar 20-25% din CNM, CSCc sunt responsabile de majoritatea deceselor cauzate de CNM [19, 20]. În timp ce 90% din decesele cauzate de cancer de piele la indivizi cu vârsta sub 50 de ani sunt atribuite melanomului, CSCc este principala cauză de deces prin cancer de piele după vârsta de 85 de ani [21]. Mai mult decât atât, pacienții diagnosticați cu CSCc au un risc de 44-50% de a dezvolta un alt CNM [22] și sunt, de asemenea, predispuși și la apariția melanomului [23] sau a unui cancer cu localizare extra-cutanată [24,25].

Deși cele mai multe cazuri de CSCc diagnosticate și tratate prompt au un prognostic excelent, există o categorie cu risc crescut [26]. CSCc cu risc crescut sunt caracterizate de prezența următorilor factori: tumoră recurentă, localizare la nivelul buzelor, urechii sau regiunii anogenitale, apariția la nivelul unui situs de inflamație cronică sau cicatrice, diametrul tumorii mai mare de 1.5 cm dacă este localizată pe buze sau mai mare de 2 cm pentru tumorile cu altă localizare, celule tumorale slab diferențiate, invazia hipodermului sau musculaturii subiacente, invazie limfatică sau perineurală [2, 27, 28]. S-a demonstrat că imunosupresia cronică reprezintă un factor extrinsec pentru CSCc cu risc crescut [29]. CSCc cu risc crescut este asociat cu o marcată creștere a ratei de recurență, cu

aromatic hydrocarbons, insecticides and herbicides), and human papillomavirus (HPV) infection also contribute to the development of cSCC [4-13]. In addition, approximately 95% of skin cancers arising in sites of chronic inflammation or irritation are SCCs, referred to as Marjolin's ulcer [14].

cSCC usually affects the elderly and rarely develops before the age of 45 [15], although recent studies show an increase in the incidence of cSCC among young individuals [16]. The above mentioned genodermatoses and chronic immunosuppression predispose to the appearance of cSCC at a much younger age.

cSCC is easily managed in the early stages, but left untreated, it causes local tissue destruction, disfigurement and carries a significant metastatic potential (reported metastasis rate ranges from 0.5 to 6 %) [17, 18]. Although it accounts for only 20-25% of NMSCs, cSCC is responsible for the majority of deaths caused by NMSCs [19, 20]. While 90% of skin cancer deaths in individuals younger than 50 are attributable to melanoma, cSCC is the leading cause of skin cancer death after the age of 85 [21]. Moreover, patients diagnosed with cSCC not only have a 44-50 % risk of developing additional NMSCs [22], but are also prone to developing melanoma [23], as well as extracutaneous cancers [24, 25].

Despite the fact that most cases of cSCC promptly diagnosed and treated have an excellent prognosis, a subset of high risk cSCCs exists [26]. High risk cSCC is characterized by the presence of one or more of the following factors: recurrent tumor, location on the lips, ears, and anogenital region, or arising at a site of chronic inflammation or in a scar, tumor diameter larger than 1.5cm if located on the lips or ears and larger than 2 cm if located elsewhere on the body, poorly differentiated tumor cells, invasion of the hypodermis or subjacent musculature, and perineural or lymphatic invasion [2, 27, 28]. Chronic immunosuppression has been shown to represent an extrinsic factor in high-risk cSCC [29]. High risk cSCC is associated with a markedly increased risk of recurrence, nodal or distant metastasis (usually to the lungs) and a considerably worse outcome, representing an expensive and serious public health issue [26, 30].

metastaze ganglionare sau la distanță (de obicei pulmonare) și cu un prognostic mult mai prost, reprezentând o problemă de sănătate publică importantă și costisitoare [26, 30].

Așadar, educarea cu privire la caracteristicile clinice și epidemiologice ale CSCc este de o mare importanță, pentru a reduce morbiditatea, mortalitatea și costurile legate de CSCc. Având în vedere lipsa de date despre CSCc în România, ținta acestui studiu a fost evaluarea caracteristicilor clinice și histopatologice, precum și a profilului de severitate a CSCc diagnosticate într-un centru de referință dermatologic terțiar din București în perioada Ianuarie 2011 – Decembrie 2015.

Materiale și metode

Am realizat un studiu retrospectiv în cadrul Secției de Dermatovenerologie a Spitalului Universitar de Urgență Elias din București. Au fost revizuite fișele medicale ale pacienților cu CSCc confirmat histopatologic, care au fost internați în clinica noastră în perioada Ianuarie 2011 – Decembrie 2015. Au fost evaluate variabile ca vârsta, sexul, localizarea anatomică, diametrul tumorii, diferențierea celulară, adâncimea invaziei, implicarea perineurală și limfatică, strategia terapeutică și prognosticul.

Au fost realizate analize statistice folosind SPSS V17, STATA V10. Variabilele categoriale au fost exprimate sub formă de procente, iar variabilele cantitative au fost exprimate ca medie \pm deviație standard. Relația dintre prezența CSCc și variabilele continue a fost analizată folosind Student t-test. Valorile *P* mai mici decât 0.05 au fost considerate semnificative statistic.

Rezultate

Un total de 108 pacienți au fost diagnosticați cu CSCc și tratați în perioada de timp menționată, reprezentând 1.08% din pacienții internați și 18.94% din pacienții diagnosticați cu cancer de piele în secția noastră. Dintre cei 108 pacienți, 55 (51%) au fost bărbați, raportul pe sexe (M/F) fiind 1.03.

Vârsta pacienților la momentul diagnosticului a variat între 43 și 91 de ani, vârsta medie fiind 72.28 ± 9.77 ani. Vârsta medie la diagnostic nu a variat semnificativ în funcție de

Therefore, education on cSCC epidemiological and clinical characteristics is of great importance in order to reduce cSCC related morbidity, mortality and economic costs. Given the lack of data on cSCC in Romania, the aim of this study was to assess the clinical and histopathological characteristics, as well as the severity profile of cSCCs diagnosed in a tertiary referral Dermatology center in Bucharest between January 2011 and December 2015.

Materials and methods

We performed a retrospective study in the Dermatology Department of Elias Emergency University Hospital, in Bucharest. The medical records of patients with histopathologically confirmed cSCCs admitted to our clinic between January 2011 and December 2015 were reviewed. Variables like age, sex, anatomic location, tumor diameter, cellular differentiation, depth of invasion, perineural and lymphatic involvement, treatment strategy and outcome were assessed.

Statistical analyses was performed using SPSS V17, STATA V10. Categorical variables were expressed as percentages and quantitative variables as mean and standard deviation. The relation between the presence of cSCC and continuous variables was analyzed using Student t-test. Two-sided *P* values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

A total of 108 patients were diagnosed with cSCC and treated during the mentioned time period, representing 1.08% of all hospitalized patients and 18.94% of patients diagnosed with skin cancer in our department. Among the 108 patients, 55 (51%) were men, the gender ratio (M/F) being 1.03.

The age of patients at the time of diagnosis ranged from 43 to 91 years, the mean age being 72.28 ± 9.77 years. The mean age at diagnosis did not differ significantly between men (71.83 ± 9.55 years) and women (72.75 ± 10.06 years) ($p=0.6269$). While no case of cSCC was diagnosed under the age of 40, the highest frequency of SCC was observed in the age group 70-79 years (39.8% of cases). The distribution of cSCCs according to age and gender is illustrated in Fig.1.

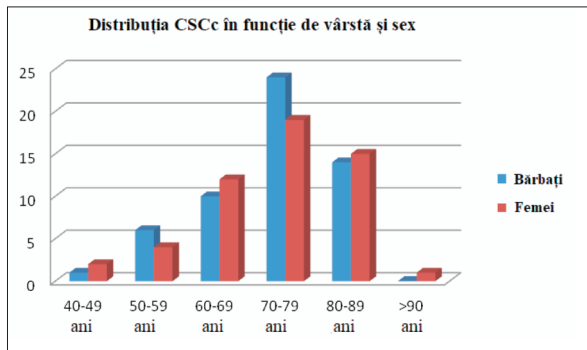


Fig. 1. Distribuția CSCc în funcție de vârstă și sex

sex, la bărbați fiind de 71.83 ± 9.55 ani, iar la femei 72.75 ± 10.06 ani ($p = 0.6269$). În timp ce nici un caz de CSCc nu a fost diagnosticat sub vârsta de 40 de ani, cea mai ridicată frecvență a CSCc a fost observată în grupa de vârstă 70-79 ani (39.8%). Distribuția CSCc în funcție de vârstă și sex este ilustrată în Fig. 1.

Majoritatea (62%) CSCc din seria noastră de cazuri au fost localizate în regiunea capului și gâtului. Dintre acestea, 31% au apărut în regiunea malară și 26% la nivelul buzei inferioare. A fost diagnosticat un singur caz de CSCc la nivelul buzei superioare. 13% din CSCc localizate la nivelul capului și gâtului au apărut în regiunea temporală și 11% la nivelul urechii externe. Celelalte regiuni ale feței, scalpului și zonei cervicale au fost implicate cu o frecvență mai mică.

A doua cea mai frecventă localizare anatomică a CSCc a fost trunchiul (15% din cazuri), urmat de membrele superioare (12% din cazuri), zona genitală (7% din cazuri), și membrele inferioare (4% din cazuri).

S-au observat o serie de diferențe între pacienții de sex masculin și feminin în ceea ce privește localizarea CSCc. La femei, majoritatea CSCc apărute în zona capului și gâtului au fost localizate în regiunea malară (46% din cazuri vs. 19% din cazuri la bărbați), în timp ce la bărbați cea mai des întâlnită localizare a fost buza inferioară (38% din cazuri vs. 14% din cazuri la femei). De asemenea, CSCc apărute în regiunea genitală și la nivelul membrelor superioare au fost de 2 ori mai frecvente la femei decât la bărbați.

Regiunea capului și gâtului a fost cea mai frecventă localizare a CSCc în toate grupele de vârstă, cu excepția a 3 cazuri diagnosticate la pacienți cu vârste mai mici de 49 ani, din care 2 au

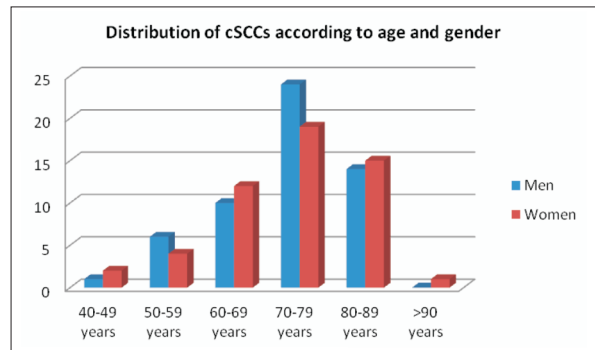


Fig. 1. Distribution of cSCCs according to age and gender

The majority (62%) of cSCCs in our case series were located in the head and neck area. Of these, 31% occurred in the malar region and 26% on the lower lip. Only one case of SCC on the upper lip was diagnosed. 13% of cSCCs located in the head and neck region developed in the temporal area and 11% on the external ear. Other areas of the face, the scalp and the cervical area were less frequently involved.

The second most common anatomic location of cSCCs was the trunk (15% of cases), followed by the upper limbs (12% of cases), genital area (7% of cases), and lower limbs (4% of cases).

We noted a series of significant differences between male and female patients regarding the topography of cSCCs. In women, the majority of cSCCs arising in the head and neck area were located in the malar region (46% of cases vs. 19% of cases in men), while in men the most common site was the lower lip (38% of cases vs 14% of cases in women). In addition, cSCCs involving the genital area and the upper limb were twice as frequent in women as in men.

The head and neck area was the most frequent location of cSCC in all age groups, except for the 3 cases diagnosed in patients younger than 49 years, 2 of which developed in the genital region and one on the lower limb, and the only case diagnosed in a patient older than 90, which was located on the trunk.

The diameter of the tumors ranged from 0.3 to 6.5 cm, the mean diameter being 1.61 ± 1.19 cm (Fig. 2). The mean size of cSCCs was significantly larger in male patients (1.91 ± 1.44 cm) compared to female patients (1.14 ± 0.34 cm) ($p = 0.0003$).

In our case series, only one patient presented with a recurrent tumor. The rest of the cSCCs

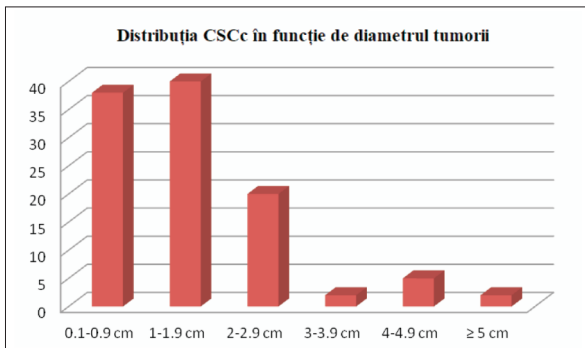


Fig. 2. Distribuția CSCc în funcție de diametrul tumorii

apărut în regiunea genitală și unul la nivelul membrului inferior, și a unicului caz diagnosticat la un pacient cu vârsta peste 90 ani, localizat la nivelul trunchiului.

Diametrul tumorilor a variat între 0.3 și 6.5 cm, diametrul mediu fiind 1.61 ± 1.19 cm (Fig. 2). Dimensiunea medie a CSCc a fost semnificativ mai mare la bărbați (1.91 ± 1.44 cm) în comparație cu dimensiunea medie a CSCc la femei (1.14 ± 0.34 cm) ($p = 0.0003$).

În seria noastră de cazuri, un singur pacient s-a prezentat cu tumoră recurentă. Restul CSCc diagnosticate în clinica noastră au fost tumori primare.

Examinarea histopatologică a arătat CSC in situ în 45 (41.6%) din cazuri, restul pacienților fiind diagnosticați cu CSCc invaziv. 47.6% din tumorile invazive conțineau celule tumorale bine diferențiate și 52.4% erau formate din celule tumorale moderat diferențiate.

Toate CSCc diagnosticate la pacienți cu vârsta sub 50 ani și majoritatea (62.5%) CSCc diagnosticate la pacienți cu vârsta între 50-59 ani au fost CSC in situ. CSCc invazive și in situ au avut frecvențe asemănătoare în grupa de vârstă 70-79 ani, în timp ce în grupa de vârstă 60-69 ani și la pacienții cu vârsta peste 80 ani CSCc invazive au fost mai des întâlnite decât CSCc in situ (77.3% vs. 22.7% în grupa de vârstă 60-69 ani și 66.7% vs. 33.3% la pacienții cu vârsta peste 80 ani).

În ceea ce privește CSCc invaziv, în timp ce la pacienții cu vârsta sub 80 ani tumorile bine diferențiate și cele moderat diferențiate au avut frecvențe asemănătoare, la pacienții cu vârsta peste 80 ani au fost mai frecvente tumorile moderat diferențiate decât cele bine diferențiate.

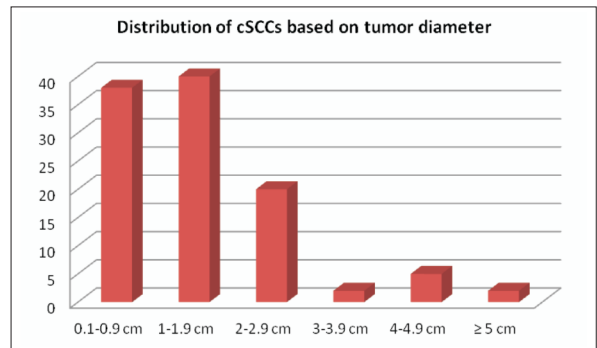


Fig. 2. Distribution of cSCCs based on tumor diameter

diagnosed in our department were primary tumors.

The histopathologic examination revealed in situ SCC in 45 (41.6%) patients, the rest being diagnosed with invasive cSCC. 47.6% of the invasive tumors displayed well differentiated tumor cells and 52.4% moderately differentiated tumor cells.

All cSCCs diagnosed in patients younger than 50 and the majority (62.5%) of cSCCs diagnosed in patients aged 50-59 years were in situ SCCs. In situ and invasive cSCCs had similar frequencies in the age group 70-79 years, while in the age group 60-69 years and in patients older than 80, invasive cSCCs were more common than in situ SCCs (77.3% vs. 22.7% in the age group 60-69 years and 66.7% vs. 33.3% in patients older than 80, respectively).

In respect of invasive cSCCs, while in patients younger than 80 well differentiated and moderately differentiated tumors had similar frequencies, in patients older than 80 moderately differentiated tumors were more frequently encountered than well differentiated SCCs.

50% of tumors were ulcerated. Ulceration was present more often in the moderately differentiated tumors compared to the well differentiated and in situ SCCs, but did not correlate with the depth of invasion.

We identified 2 cases of acantholytic SCC, one of which was a recurrent tumor (the only recurrent tumor in our case series). No other histologic variants of cSCC were detected.

According to the histopathologic reports, 4.8% of the invasive cSCCs only involved the superficial dermis, 71.4% of them extended into the deep dermis, 11.1% extended into the

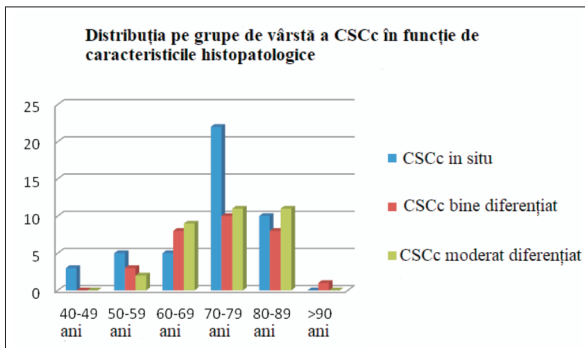


Fig. 3. Distribuția pe grupe de vârstă a CSCc în funcție de caracteristicile histopatologice

50% din tumori au fost ulcerate. Ulcerația a fost prezentă mai frecvent la nivelul tumorilor moderat diferențiate față de cele bine diferențiate și CSC in situ, dar nu s-a corelat cu adâncimea invaziei.

Am identificat 2 cazuri de CSC acantolitic, din care unul a fost o tumoră recurentă (singura tumoră recurentă din seria noastră de cazuri). Nu au fost identificate alte variante histologice de CSC.

Conform rezultatelor histopatologice, 4.8% din CSCc invazive au implicat doar dermul superficial, 71.4% s-au extins în dermul profund, 11.1% s-au extins în hipoderm și 12.7% au invadat musculatura subiacentă. Invazia perineurală și limfatică au fost rare. Doar 2 cazuri (1.85%) au prezentat atât invazie perineurală cât și limfatică. Acestea au fost CSCc moderat diferențiate ce invadau hipodermul. Unul era situat la nivelul toracelui anterior, iar al doilea în regiunea temporală. Invazia limfatică a fost observată la încă un caz de CSCc moderat diferențiat invaziv în dermul profund, localizat la nivelul membrului superior.

Extensia în hipoderm și musculatură a fost observată la 15 cazuri. Aceasta a variat în funcție de grupele de vârstă și sex. Cel mai tânăr pacient diagnosticat cu CSCc invaziv în musculatura subiacentă avea 57 ani. Cum am arătat în Fig. 4, invazia în hipoderm și musculatură a fost semnificativ mai frecventă la bărbați decât la femei (10 cazuri la bărbați și 5 cazuri la femei). Majoritatea acestor cazuri (86.7%) au fost CSCc localizate în regiunea capului și gâtului, cu un singur caz cu localizare la nivelul membrului superior și un caz cu localizare la nivelul trunchiului.

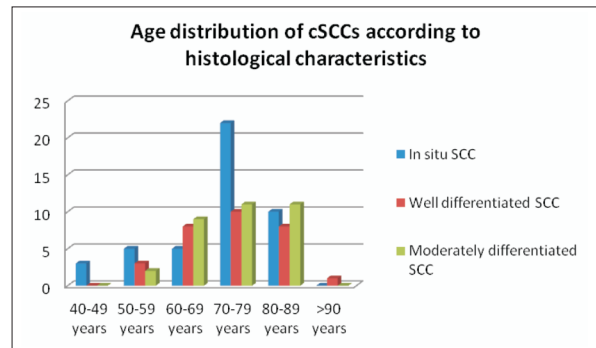


Fig. 3. Age distribution of cSCCs according to histopathological characteristics

hypodermis, and 12.7% invaded the subjacent musculature. Perineural and lymphatic invasion were uncommon. Only 2 cases (1.85%) presented both perineural and lymphatic invasion. These were moderately differentiated cSCCs invading the hypodermis. One was located on the anterior torso and the other in the temporal region. Lymphatic invasion was noted in one additional case of moderately differentiated cSCC extending into the deep dermis, that was located on the upper limb.

Invasion of the hypodermis and musculature was noted in 15 cases. It varied between age groups and according to gender. The youngest patient who presented with cSCC invasive in the subjacent musculature was aged 57. As illustrated in Figure 4, invasion of the hypodermis and musculature was significantly more frequent in men than in women (10 cases were male patients and 5 cases were female patients). The vast majority of these cases (86.7%) were cSCCs located in the head and neck area, with only one case involving the upper limb and one case involving the trunk.

The mean tumor diameter of cSCCs invasive in the hypodermis or deeper structures was larger than that of tumors limited to the dermis (1.96 ± 1.36 cm vs. 1.36 ± 1.09 cm), but the difference did not reach statistical significance ($p=0.0988$).

No metastatic cSCC was diagnosed in the mentioned time period in our department.

All cSCCs were surgically excised. Clear histological margins were achieved in 87 (80.5%) cases. Re-excision was performed in cases with positive margins. Patients were referred to

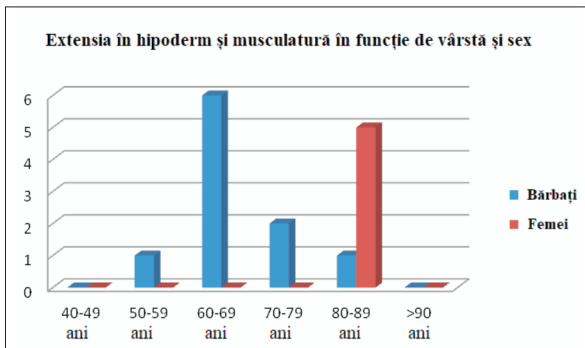


Fig. 4. Extensia în hipoderm și musculatură în funcție de vârstă și sex

Diametrul mediu tumoral al CSCc invazive în hipoderm sau structurile subiacente a fost mai mare decât cel al tumorilor limitate la derm (1.96 ± 1.36 cm vs. 1.36 ± 1.09 cm), dar această diferență nu a atins un nivel de semnificație statistică ($p = 0.0988$).

Nu au fost diagnosticate CSCc metastatice în perioada de timp menționată în secția noastră.

Toate CSCc au fost excizate chirurgical. Din punct de vedere histologic, au fost obținute margini libere de celule tumorale în 87 (80.5%) din cazuri. Re-excizia a fost practică în cazurile cu margini pozitive. Pacienții au fost îndrumați către medici specialiști oncologi și radioterapeuți pentru radioterapie adjuvantă postoperatorie conform ultimelor ghiduri în domeniu.

Discuții

În concordanță cu datele de incidență disponibile, CSCc a fost al doilea cel mai frecvent cancer de piele diagnosticat în secția noastră pe o perioadă de 5 ani, însumând 18.94% din totalitatea cancerelor de piele.

În seria noastră de cazuri, CSCc a afectat în aceeași măsură bărbații și femeile, cu un raport pe sexe (M/F) de 1.03. Acest fapt este contrar rezultatelor din studii anterioare, care raportau o frecvență de 2-3 ori mai mare a CSCc la bărbați față de femei și care explicau această predilecție pentru sexul masculin prin expunerea UV cumulativă de-a lungul vieții mai mare la bărbați (în special expunerea ocupațională) și mai puțin prin expunerea profesională la alți factori, ca funingine, uleiuri sau gudroane [2, 31]. O primă estimare a factorilor de risc la pacienții cu cancer

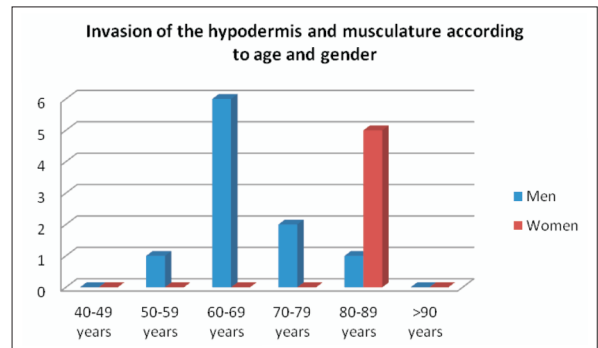


Fig. 4. Invasion of the hypodermis and musculature according to age and gender

oncologists and radiotherapy specialists for postoperative adjuvant radiotherapy when indicated according to current best practice guidelines.

Discussions

Consistent with the available incidence data, cSCC was the second most common skin cancer diagnosed in our department during a 5 year period, accounting for 18.94% of all cases of skin cancer.

In our case series, cSCC equally affected men and women, the gender ration (M/F) being 1.03. This is in contrast with previous studies, that reported a 2-3 times higher frequency of SCC in men compared to women and explained SCC predilection for the male gender by greater cumulative lifetime UV exposure in men (especially occupational sun exposure) and to a lesser extent by exposure to other professional risk factors, such as soot, oils, or tars [2, 31]. A first estimation of risk factors and diagnostic behaviors in NMSC patients in Romania has been performed in our group [32].

cSCC is a disease of the elderly, the typical age at diagnosis being 70 years [2]. The incidence of cSCC markedly increases with age. After the age of 75, the incidence of cSCC is 50 - 300 times greater than that of individuals younger than 45 [15, 33]. This is mostly due to the cumulative effects of UV exposure. UVR is a complete carcinogen that induces DNA damage through pyrimidine dimers production, resulting in mutations in the p53 tumor suppressor gene and alterations in other apoptosis regulators (Bcl-2, Bcl-XL, BAG 1) [2]. These genetic abnormalities,

de piele non-melanocitar din România a fost realizată în grupul nostru [32].

CSCc este o boală a vârstnicilor, vârsta tipică la diagnostic fiind de 70 ani [2]. Incidența CSCc crește marcat odată cu vârsta. După vârsta de 75 ani, incidența CSCc este de 50-300 ori mai mare decât cea la indivizi cu vârsta mai mică de 45 ani [15,33]. Acest fapt se datorează în mare parte efectelor cumulative ale expunerii la UV. Radiația UV este un carcinogen complet, ce induce modificări la nivelul ADN-ului prin producția de dimeri de pirimidine, rezultând în mutații ale genei de supresie tumorală p53 și alterări ale unor factori ce reglează apoptoza (Bcl-2, Bcl-XL, BAG 1) [2]. Aceste modificări genetice, împreună cu perturbarea răspunsului imun cutanat la prezența celulelor tumorale produs tot de expunerea la radiații UV, duc la apariția cancerului de piele. Asemenea markeri genetici ar putea, în viitor, să fie folosiți ca indicatori ai evoluției bolii și răspunsului la tratament [34].

CSCc poate apărea la pacienți mai tineri, ce suferă de anumite afecțiuni genetice ca xeroderma pigmentosa, albinism, epidermoliza buloasă distrofică și epidermodisplazia veruciformă [5-8]. Mai mult decât atât, imunopresia cronică la pacienții cu transplant de organ, corticoterapia pe termen lung sau tratament îndelungat cu alte medicamente imunopresoare și infecția cu HIV favorizează apariția CSCc la o vârstă mult mai mică [9,10].

Cel mai tânăr pacient diagnosticat cu CSCc în studiul nostru a avut vârsta de 43 ani. Similar datelor din literatură, vârsta medie la diagnostic a fost 72.28 ani, cea mai mare frecvență a CSCc fiind observată în grupa de vârstă 70-79 ani (39.8%). Vârsta medie la diagnostic a fost ușor mai scăzută la bărbați (71.83 ± 9.55 ani) față de femei (72.75 ± 10.06 ani).

La caucazieni, CSCc apare în general în regiunile expuse la soare [35]. Cea mai frecventă localizare este regiunea capului și gâtului (în aproximativ 70% din cazuri), în special buza inferioară, pavilionul auricular și regiunea periauriculară [2]. În concordanță cu rezultatele studiilor anterioare, regiunea capului și gâtului a fost cea mai comună localizare în rândul pacienților noștri (62 % din cazuri). A doua cea mai frecventă localizare anatomică a fost trunchiul (15 % din cazuri), urmată de membrele

along with the impaired cutaneous immune response to the presence of tumor cells also caused by UVR lead to the development of skin cancer. Such genetic markers may, in the future, serve as indicators of the evolution of the disease and response to therapy [34].

cSCC may develop in younger patients suffering from certain genetic disorders, such as xeroderma pigmentosa, albinism, dystrophic epidermolysis bullosa, and epidermodysplasia verruciformis [5-8]. Moreover, chronic immunosuppression in organ transplant recipients, in patients receiving long term corticotherapy or other immunosuppressive drugs, and HIV infected individuals promotes cSCC development at a much younger age [9, 10].

The youngest patient diagnosed with cSCC in our study was 43 years old. Similar to the literature data, the mean age at diagnosis was 72.28 years, the highest frequency of cSCCs being observed among patients aged 70-79 (39.8%). The mean age at diagnosis was very slightly lower in men (71.83 ± 9.55 years) compared to women (72.75 ± 10.06 years).

In Caucasians, cSCC generally involves sun-exposed areas [35]. cSCC most commonly involves the head and neck region (in approximately 70% of cases), especially the lower lip, external ear and periauricular region [2]. In accordance with the results of previous studies, the head and neck region was the most common anatomic location in our patients (62% of cases). The second most common anatomic location of cSCCs was the trunk (15% of cases), followed by the upper limbs (12% of cases), genital area (7% of cases), and lower limbs (4% of cases). We noted important differences between male and female patients regarding the topography of cSCCs. In women, the majority of cSCCs arising in the head and neck area were located in the malar region, while in men the most common site was the lower lip. In addition, cSCCs involving the genital area and the upper limb were twice as frequent in women as in men. The retrospective design of our study did not allow for the evaluation of risk factors that promoted cSCC development. We can only hypothesize that smoking, which, apart from UVR, is an important risk factor for lower lip SCC may explain the frequent localization of SCC on the lower lip in

superioare (12 % din cazuri), zona genitală (7 % din cazuri) și membrele inferioare (4 % din cazuri). Am observat diferențe importante între bărbați și femei cu privire la topografia CSCc. La femei, majoritatea CSCc apărute în regiunea capului și gâtului au fost localizate în regiunea malară, în timp ce la bărbați cel mai frecvent situs a fost buza inferioară. În plus, CSCc care au apărut în zona genitală și la nivelul membrelor superioare au fost de 2 ori mai frecvente la femei decât la bărbați. Tipul studiului a fost retrospectiv, de aceea nu s-a putut efectua evaluarea factorilor de risc care au favorizat apariția CSC. Putem doar să formulăm ipoteza că fumatul, care, alături de radiația UV, este un important factor de risc pentru CSCc la nivelul buzei inferioare, poate explica localizarea frecventă la acest nivel a CSC la bărbați. Pe de altă parte, infecția genitală cu HPV și leziunile precursore precum lichenul scleroatropic pot justifica frecvența mai mare a CSC genital la femei. Localizarea CSCc are implicații prognostice și terapeutice importante. CSCc apărut pe buze și pavilionul auricular are cel mai prost prognostic, CSC la nivelul buzelor având cel mai mare potențial de metastazare (13.7%), iar cel la nivelul pavilionului auricular cea mai mare rată de recurență (18.7%) și un risc metastatic înalt (11%) [26]. Mai mult decât atât, reconstrucția după excizie este mai dificilă în aceste zone și rezultatele cosmetice după chirurgie sunt adesea nesatisfăcătoare.

Diametrul tumorii a variat între 0.3 și 6.5 cm, diametrul mediu fiind 1.61 ± 1.19 cm. Dimensiunea medie a CSCc a fost semnificativ mai mare la bărbați (1.91 ± 1.44 cm) față de femei (1.14 ± 0.34 cm) ($p = 0.0003$). O posibilă explicație pentru aceste rezultate ar fi atenția sporită acordată de femei problemelor pielii, în mod special în regiunea capului și gâtului, ceea ce le face să se adreseze medicului mai devreme decât bărbații [32]. Diametrul CSCc este, de asemenea, un factor de prognostic important, fiind cunoscut faptul că tumorile mai mari de 1.5 cm localizate pe buze sau cele mai mari de 2 cm localizate în altă zonă au un prognostic mai prost și o rată mai mare de metastazare [2]. În timp ce pentru tumorile cu diametru mai mic de 2 cm rata metastatică este aproximată la 1%, aceasta crește semnificativ cu diametrul tumorii, ajungând la

our male patients. On the other hand, genital HPV infection and precursory lesions such as lichen sclerosus and atrophicus might account for the higher frequency of genital SCC observed in our female patients compared to our male patients. The location of cSCC has important prognostic and therapeutic implications. SCCs arising on the lip and external ear portend the poorest prognosis, SCC of the lip carrying the highest metastatic potential (13.7%) and that of the ear the highest recurrence rate (18.7%) and a high metastatic risk (11%) [26]. Moreover, reconstruction after excision is more difficult in these areas and the cosmetic results of surgery are often unsatisfactory.

Tumor diameter ranged from 0.3 to 6.5 cm, the mean diameter being 1.61 ± 1.19 cm. The mean size of cSCCs was significantly larger in men (1.91 ± 1.44 cm) compared to women (1.14 ± 0.34 cm) ($p = 0.0003$). A possible explanation for this finding resides in women's increased attention to skin problems, particularly in the head and neck region, leading them seek medical advice sooner than men [32]. The diameter of cSCC is also an important prognostic factor, as tumors larger than 1.5cm if located on the lips or ears and larger than 2 cm if located elsewhere on the body have been shown to have a worse outcome and a higher rate of metastatic spread [2]. While the metastatic rate of cSCCs with a diameter of less than 2 cm is estimated at approximately 1%, it significantly increases with tumor diameter, reaching 9.2% for tumors 2-5cm in diameter and as much as 14.3% for tumors larger than 5cm [26, 36].

The histologic differentiation grade is another essential aspect for establishing prognosis and treatment planning. Poorly differentiated cSCCs behave more aggressively, having reported recurrence rates of 28.6-54% and a reported metastatic rate of 32.8%, as opposed to 11.8-13.6% and 9.2%, respectively, for well-differentiated cSCCs [2, 26, 28]. In our study, 41.6% of cases were in situ SCCs. As expected, in situ SCCs were more frequent than invasive cSCCs in patients younger than 60 and invasive cSCCs predominated among older patients. 47.6% of the invasive cSCCs were well differentiated and 52.4% were moderately differentiated. While in patients younger than 80 well differentiated and

9.2% pentru tumori cu diametrul între 2-5 cm și la 14.3% pentru tumori mai mari de 5 cm [26, 36].

Gradul de diferențiere histologică este un alt aspect esențial pentru stabilirea prognosticului și planificarea tratamentului. CSCc slab diferențiate au un comportament mai agresiv, fiind raportate rate de recurență de 28.6-54% și rate de metastazare de 32.8%, în comparație cu 11.8-13.6%, respectiv 9.2% pentru CSCc bine diferențiat [2, 26, 28]. În studiul nostru, 41.6% din cazuri au fost CSCc in situ. Cum era de așteptat, CSCc in situ au fost mai frecvente decât CSCc invazive la pacienții cu vârsta sub 60 ani, și CSCc invazive au fost predominante la pacienții vârstnici. 47.6% din CSCc invazive au fost bine diferențiate și 52.4% au fost moderat diferențiate. În timp ce la pacienții cu vârsta sub 80 ani, tumorile bine diferențiate și cele moderat diferențiate au avut frecvențe similare, la pacienții cu vârsta peste 80 ani, tumorile moderat diferențiate au fost mai des întâlnite decât cele bine diferențiate.

Ulcerarea a fost o caracteristică frecventă (50 % din tumori). A fost observată cu precădere în cazul tumorilor moderat diferențiate, dar nu s-a corelat cu profunzimea invaziei.

Alte variante histologice de CSCc au fost rare. 2 cazuri de CSCc acantolitic au fost singurele identificate în grupul nostru de pacienți. Unul din cele 2 cazuri a fost singura tumoră recurentă depistată în acest grup. Alte forme de CSCc, ca CSCc acantolitic sau CSCc cu celule fusiforme au un comportament mult mai agresiv și un prognostic mai prost.

În ceea ce privește profunzimea invaziei, 4.8% din CSCc invazive din seria noastră de cazuri au implicat doar dermul superficial, 71.4% s-au extins în dermul profund, 11.1% au invadat hipodermul și 12.7% musculatura subiacentă. Invazia în hipoderm și musculatura subiacentă a fost semnificativ mai frecventă la bărbați. Majoritatea acestor cazuri (86.7%) au fost CSCc localizate în regiunea capului și gâtului și au avut diametrul mediu mai mare decât cel al tumorilor cu invazia limitată la nivelul dermului. Așadar, aceste leziuni aveau mai mulți factori de risc intrinseci. Profunzimea invaziei influențează profund riscul de recurență locală și metastazare [2]. La CSCc cu invazie mai mică de 2 mm metastazarea este foarte rară. La o invazie de 2-4

moderately differentiated tumors had similar frequencies, in patients older than 80 moderately differentiated tumors were more frequently encountered than well differentiated cSCCs.

Ulceration was a frequent finding (50% of tumors). It was observed more often in moderately differentiated tumors, but did not correlate with the depth of invasion.

Histologic variants of cSCC were very uncommon. 2 cases of acantholytic SCC were the only cases of SCC variants identified among our patients. One of the acantholytic SCCs was the only recurrent tumor detected among our patients. The histologic variants of SCC, such as acantholytic SCC and spindle cell SCC have been shown to be more aggressive and to have a worse outcome.

Regarding the depth of invasion, 4.8% of the invasive cSCCs in our case series only involved the superficial dermis, 71.4% of them extended into the deep dermis, 11.1% extended into the hypodermis, and 12.7% invaded the subjacent musculature. Invasion of the hypodermis and musculature was significantly more frequent in men than in women. The vast majority of these cases (86.7%) were cSCCs located in the head and neck area and had a mean diameter larger than that of tumors limited to the dermis. Thus, these lesions were characterized by several intrinsic high risk factors. The depth of invasion greatly influences the risk of local recurrence and metastasis [2]. In cSCCs less than 2 mm deep metastasis is very rare. With a depth of invasion of 2-4 mm, the reported recurrence rate is 5.3% and the metastasis rate is 6.7% [2]. Some authors report metastatic rates of up to 50% for cSCCs with a depth of invasion greater than 4 mm [36, 37]. Bone, nerve, or muscle involvement is associated with greater metastatic potential.

Perineural invasion is reported to occur in 5-10% of cSCCs and considerably worsens the prognosis, being associated with a metastatic rate of up to 47% [2, 38, 39]. Survival rates depend on the diameter of involved nerves. In a study conducted by Ross AS *et al.*, no fatalities associated with SCC occurred when nerves less than 0.1 mm in diameter were involved, but 32% of patients with involvement of nerves 0.1 mm in diameter or larger died from SCC [40]. The outcome is substantially improved with complete

mm, rata de recurență raportată este de 5.3% și rata de metastazare este de 6.7% [2]. Unii autori raportează rate metastatice de până la 50% pentru CSCc cu o invazie mai mare de 4 mm [36,37]. Extensia la nivel osos, muscular sau la nivelul nervilor este asociată cu potențial metastatic mai mare.

Invazia perineurală este raportată la 5-10% din CSCc și înrăutățește considerabil prognosticul, fiind asociată cu o rată de metastazare de până la 47% [2, 38, 39]. Ratele de supraviețuire depind de diametrul nervilor implicați. Într-un studiu condus de Ross AS *et al.*, nu au apărut decese asociate cu CSC când au fost implicați nervi cu diametrul mai mic de 0.1 mm, dar 32% din pacienții cu CSC cu invazie a unor nervi cu diametrul de 0.1 sau mai mare au decedat din această cauză [40]. Prognosticul este îmbunătățit substanțial prin rezecția completă a tumorii și a nervilor implicați, în special prin chirurgie micrografică Mohs [2]. S-a diagnosticat atât invazie perineurală cât și limfatică la 2 pacienți (1.85%) și doar invazie limfatică la un pacient din grupul nostru.

Nu a fost diagnosticat niciun caz de CSCc metastatic în perioada de timp menționată în clinica noastră, confirmând faptul că CSC cutanat are un prognostic mult mai bun decât CSC mucos sau al organelor interne. Se fac eforturi pentru a îmbunătăți metodele de diagnostic pentru CSC care afectează mucoasele sau organele interne [41-45]. Acestea sunt asociate cu o morbiditate și mortalitate mult mai mari, de aceea diagnosticul precoce este foarte important.

Standardul de aur pentru tratamentul CSCc este excizia chirurgicală completă a tumorii, fie prin chirurgie excizională standard, cu examen histopatologic al marginilor de rezecție, fie prin chirurgie micrografică Mohs. Ghidurile actuale recomandă o margine laterală minimă de 5 mm pentru tumorile cu risc scăzut și 10 mm pentru CSCc cu risc înalt și o margine în profunzime care ajunge în hipoderm (crușând aponevroze, pericondru și periost dacă nu sunt invadate) [46]. La pacienții care refuză intervenția chirurgicală sau prezintă contraindicații pentru aceasta, radioterapia este cea mai bună alternativă terapeutică. O serie de proceduri distructive locale (crioterapie, chiuretaj și electrodesicare, terapie fotodinamică) pot fi, de asemenea, încercate,

resection of the tumor and removal of the involved nerve, especially by Mohs micrographic surgery [2]. We noted both perineural and lymphatic invasion in 2 of our patients (1.85%) and lymphatic invasion alone in only one patient.

No metastatic cSCC was diagnosed during the mentioned time period in our department, confirming cSCC has a far better prognosis than mucosal or internal organ SCC. Efforts are made to enhance diagnostic methods for SCCs affecting the mucosa or internal organs [41-45]. These are associated with much greater morbidity and mortality and therefore early detection is critical.

The gold standard for the treatment of cSCC is complete surgical removal of the tumor, either by standard surgical excision with post-operative histological control of excision margins or by Mohs micrographic surgery. Current guidelines recommend a minimal lateral surgical margin of 5 mm for low risk tumors and 10 mm for high risk cSCCs and a deep margin that involves the hypodermis (sparing the aponeuroses, perichondrium and periosteum if not invaded) [46]. In patients who refuse or have contraindications for surgery, radiotherapy is the best alternative. A series of locally destructive procedures (cryotherapy, curettage & electrodesiccation, photodynamic therapy) can also be employed, as well as topical treatments, such as imiquimod 5 and 3.75%, 5- fluorouracil 0.5%, 1% and 5%, diclofenac 2.75%, ingenol mebutate 0.05% and 0.015%, and chemical peels [46]. All these treatment modalities often fail to remove the tumor completely and are associated with a high rate of recurrence. All cSCCs diagnosed in our clinic were surgically excised. Clear histologic margins were achieved in 87 (80.5%) cases. Re-excision was performed in cases with positive margins. Patients were referred to oncologists and radiotherapy specialists for postoperative adjuvant radiotherapy when indicated according to current best practice guidelines [46].

In summary, patients in our setting often present with large and deeply invasive cSCCs which pose therapeutic difficulties and are associated with higher local recurrence rates and greater metastatic potential and hence with higher economic costs. This is especially relevant in a low resources country like Romania. These

precum și o serie de tratamente topice, cum ar fi imiquimod 5% și 3.75%, 5-fluorouracil 0.5%, 1% și 5%, diclofenac 2.75%, ingenol mebutat 0.05% și 0.015%, și peelinguri chimice [46]. Toate aceste modalități de tratament de obicei eșuează în a îndepărta complet tumora și sunt asociate cu o rată ridicată de recurență. Toate CSC cutanate diagnosticate în clinica noastră au fost excizate chirurgical. Margini libere de celule tumorale au fost obținute în 87 cazuri (80.5%). În cazurile cu margini pozitive s-a practicat reexcizia. Pacienții au fost îndrumați către medici specialiști oncologi și radioterapeuți pentru radioterapie adjuvantă postoperatorie, conform ultimelor ghiduri în domeniu [46].

Rezumând, pacienții se prezintă adesea cu CSCc de dimensiuni mari, invazive, care ridică probleme terapeutice și care sunt asociate cu rate de recurență locală mai mari și potențial metastatic mai ridicat, implicând necesitățile costuri crescute. Acest fapt este cu atât mai important într-o țară cu resurse limitate ca România. Aceste rezultate se corelează cu raportări anterioare asupra tumorilor de piele în stadii mai avansate în țările Europei de Est [47, 48]. În același timp, deși CSCc sunt mai des întâlnite la vârstnici, ele devin din ce în ce mai frecvente la pacienții tineri, în special datorită imunosupresiei cronice.

Concluzii

Acest studiu retrospectiv a demonstrat severitatea problemei pe care o pun cancerile de piele non-melanocitare în populația din România. Având în vedere că incidența cancerelor non-melanocitare este de așteptat să crească datorită îmbătrânirii populației, persistenței factorilor de risc și imunosupresiei iatrogene, această problemă de sănătate publică cel mai probabil va continua să se agraveze.

Așadar, acest studiu subliniază necesitatea unor programe naționale de screening pentru cancerile de piele și a unor campanii de educare a populației asupra riscului, prevenției și detectării precoce a cancerelor de piele, implementarea unor strategii eficiente pentru diagnosticul prompt și tratamentul corect al acestor tumori și îmbunătățirea înregistrării lor și a screeningului epidemiologic cu scopul de a scădea povara economică, medicală și socială a cancerelor cutanate în România.

findings correlate with earlier reports of more advanced skin tumors in Eastern European countries [47, 48]. In the same time, although cSCCs are more common in the elderly, they are becoming increasingly frequent in younger individuals, especially due to chronic immunosuppression.

Conclusions

This retrospective study highlighted the severity of the NMSC problem in the Romanian population. As NMSC incidence is expected to increase continuously, fueled by population aging, persistence of risk behaviors and increasing iatrogenic immunosuppression, this public health problem will likely continue to grow.

Therefore, our work emphasizes the urgent need for national skin cancer screening programs and educational campaigns on the risk, prevention, and early detection of skin cancers, the implementation of efficient strategies for the early diagnosis and treatment of these tumors and the improvement of their registration and epidemiological surveillance in order to decrease the medical, social and economic burden of cutaneous malignancies in Romania.

Bibliografie/Bibliography

1. Gloster HM Jr, Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. *Dermatol Surg*, 1996, 22(3):217-226.
2. Najjar T. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. emedicine. Available: URL [Accessed 01/04/17]
3. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol*, 1992, 26(3 Pt 2):467-484.
4. Lei U, Masmas TN, Frentz G. Occupational non-melanoma skin cancer. *Acta Derm Venereol*, 2001, 81(6):415-417.
5. Lambert WC, Kuo HR, Lambert MW. Xeroderma pigmentosum. *Dermatol Clin*, 1995, 13(1):169-209.
6. Fine JD, Johnson LB, Weiner M. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60(2):203-211.
7. Kromberg JG, Castle D, Zwane EM. Albinism and skin cancer in Southern Africa. *Clin Genet*, 1989, 36(1):43-52.
8. Majewski S, Jablonska S. Skin autografts in epidermodysplasia verruciformis: human papillomavirus-associated cutaneous changes need over 20 years for malignant conversion. *Cancer Res*, 1997, 57(19):4214-4216.
9. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 47(1):1-17.
10. Karagas MR, Cushing Jr GL, Greenberg ER. Non-melanoma skin cancers and glucocorticoid therapy. *Br J Cancer*, 2001, 85(5):683-686.
11. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol*, 2000, 136(8):1007-1011.
12. Gallagher RP, Bajdik CD, Fincham S. Chemical exposures, medical history, and risk of squamous and basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1996, 5(6):419-424.
13. Asgari MM, Kiviat NB, Critchlow CW. Detection of human papillomavirus DNA in cutaneous squamous cell carcinoma among immunocompetent individuals. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(6):1409-1417.
14. Jellouli-Elloumi A, Kochbati L, Dhraief. Cancers arising from burn scars: 62 cases. *Ann Dermatol Venereol*, 2003, 130(4):413-416.
15. Karagas MR, Greenberg ER, Spencer SK. Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Int J Cancer*, 1999, 81(4):555-559.
16. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA*, 2005, 294(6):681-690.
17. Katz AD, Urbach, F, Lilienfeld, AM. The frequency and risk of metastases in squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer*, 1957, 10(6):1162-1166.
18. Lund HZ. How often does squamous cell carcinoma of the skin metastasize? *Arch Dermatol*, 1965, 92(6):635-637.
19. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol*, 1994, 30(5 Pt 1):774-778.
20. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2001, 344(13):975-983.
21. Weinstock MA. Death from skin cancer among the elderly: epidemiologic patterns. *Arch Dermatol*, 1997, 133(10):1207-1209.
22. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: A critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol*, 2000, 136(12):1524-1530.
23. Marghoob AA, Slade J, Salopek TG. Basal cell and squamous cell carcinomas are important risk factors for cutaneous malignant melanoma. Screening implications. *Cancer*, 1995, 75(2 Suppl.):707-714.
24. Nugent Z, Demers AA, Wiseman MC. Risk of second primary cancer and death following a diagnosis of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(11 Pt 1):2584-2590.
25. Hemminki K, Dong C. Subsequent cancers after in situ and invasive squamous cell carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*, 2000, 136(5):647-651.
26. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. 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(6):976-990.
27. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4):759-765.
28. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. 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(6):976-990.

29. Manyam BV, Gastman B, Zhang AY. Inferior outcomes in immunosuppressed patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73(2):221-227.
30. Housman TS, Feldman SR, Williford PM. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 48(3):425-429.
31. Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985–1996. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 45(4):528-536.
32. Popescu I, Turcu G, Ghervase L. Gender-related differences in the practices and attitudes of early detection in Romanian skin cancer patients. *Acta Endocrinologica*, 2013, 9(3):419-428.
33. Gray DT, Suman VJ, Su WP. Trends in the population-based incidence of squamous cell carcinoma of the skin first diagnosed between 1984 and 1992. *Arch Dermatol*, 1997, 133(6):735-740.
34. Petrică-Matei GG, Iordache F, Hainăroșie R. Characterization of the tumor cells from human head and neck. *Rom J Morphol Embryol*, 2016, 57(2):791–799.
35. Bernstein SC, Lim KK, Brodland DG. The many faces of squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*, 1996, 22(3):243-254.
36. Breuninger H, Black B, Rassner G. Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol*, 1990, 94(5):624-627.
37. Friedman HI, Cooper PH, Wanebo HJ. Prognostic and therapeutic use of microstaging of cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and extremities. *Cancer*, 1985, 56(5):1099-1105.
38. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg*, 2002, 28(3):268–273.
39. Frierson HF, Jr, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum Pathol*, 1986, 17(4):346–354.
40. Ross AS, Whalen FM, Elenitsas R. Diameter of involved nerves predicts outcomes in cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an investigator-blinded retrospective cohort study. *Dermatol Surg*, 2009, 35(12):1859-1866.
41. Ștefănescu DC, Ceachîr O, Zainea V. Methylene blue video contact endoscopy enhancing methods. *Rev Chim*, 2016, 67(8):1558-1559.
42. Hainăroșie R, Ceachîr O, Zainea V. The test of lugol iodine solution associated with NBI examination in early diagnostic of tongue carcinoma. *Rev Chim*, 2017, 68(2):226-227.
43. Ștefănescu DC, Ceachîr O, Zainea V. The use of methylene blue in assessing disease free margins during CO2 LASER assisted direct laryngoscopy for glottis cancer. *Rev Chim*, 2016, 67(7):1327-1328.
44. Hainăroșie R, Zainea V, Ceachîr O. The use of methylene blue in early detection of the vocal fold cancer. *Rev Chim*, 2017, 68(1):16-17.
45. Ștefănescu DC, Ceachîr O, Zainea V. The value of toluidine blue staining test in assessing disease free margins of oral cavity carcinomas. *Rev Chim*, 2016, 67(7):1255-1256.
46. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 2015, 51(14):1989-2007.
47. Forsea AM, Del Marmol V, Geller AC. Priorities and challenges for skin cancer prevention in Europe: an expert survey. *Melanoma Res*, 2013, 23(4):298-306.
48. Forsea AM, del Marmol V, Stratigos A. Melanoma prognosis in Europe: far from equal. *Brit J Dermatology*, 2014, 171(1):179-182.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Mirela Nichita
Bdul. Mărăști nr. 17, sector 1, București, România
email: mirela.nichita@yahoo.com

Correspondance address:

Mirela Nichita
Blv. Marasti nr. 17, sector 1, Bucharest Romania
email: mirela.nichita@yahoo.com

