

Tratamento cirúrgico do câncer de pele não-melanoma: revisão narrativa

Surgical treatment of non-melanoma skincancer: narrative review

Tratamiento quirúrgico del cáncer de piel no melanoma: revisión narrativa

Renata Gonçalves Santos¹, Alexandre Strapasson Boechat², Thaís Cançado Leite³, Marianne Borges Freitas⁴, Beatriz Maciel de Carvalho⁵, Amanda Brandão Lopes⁶, Éricles Willy Machado de Oliveira⁷, Mateus Huang Lopes⁷, Jorge Henrique Lopes Mendes⁷, Michele Silva Lobato⁸.

RESUMO

Objetivo: Fornecer através de uma revisão narrativa uma ampla abordagem sobre o tratamento cirúrgico do Câncer de Pele Não-Melanoma (CPNM). **Revisão bibliográfica:** O CPNM, que corresponde ao Carcinoma Basocelular (CBC) e ao Carcinoma Espinocelular (CEC), é atualmente o câncer mais comum no mundo em todas as faixas etárias e em ambos os sexos. Esse tipo de neoplasia apresenta menor índice de mortalidade se tratada de forma correta. O principal fator de risco conhecido associado ao desenvolvimento da doença é a exposição excessiva e crônica ao sol. Uma vez diagnosticado pelo dermatologista o CPNM possui uma série de tratamentos disponíveis que varia de acordo com as características de cada lesão. A cirurgia tanto para o CBC quanto para o CEC, é considerada o tratamento de escolha pelos profissionais da área, apresentando as maiores taxas de cura e menores taxas de recidivas. **Considerações finais:** A detecção precoce dos casos de CPNM e instituição de tratamento adequado em tempo hábil é fundamental para evitar desfechos desfavoráveis. A abordagem cirúrgica atualmente é considerada a melhor estratégia terapêutica para esse tipo de neoplasia.

Palavras-chave: Cirurgia, Câncer de pele, Câncer de pele não-melanoma.

ABSTRACT

Objective: To provide, through a narrative review, a broad approach to the surgical treatment of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC). **Bibliographic review:** NMSC, which corresponds to Basal Cell Carcinoma (BCC) and Squamous Cell Carcinoma (SCC), is currently the most common cancer in the world in all age groups and in both sexes. This type of neoplasm has a lower mortality rate if treated correctly. The main known risk factor associated with the development of the disease is chronic and excessive exposure to the sun. Once diagnosed by the dermatologist, NMSC has a series of treatments available that vary according to the characteristics of each lesion. Surgery for both BCC and SCC is considered the treatment of choice by professionals in the field, with the highest cure rates and lowest recurrence rates. **Final considerations:** Early detection of NMSC cases and the institution of appropriate treatment in a timely manner is essential to avoid unfavorable outcomes. The surgical approach is currently considered the best therapeutic strategy for this type of neoplasm.

Key words: Surgery, Skin cancer, Non-melanoma skin cancer.

¹ Universidade Federal de Rondônia (UNIR), Porto Velho – RO.

² Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH), Belo Horizonte – MG.

³ Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MINAS), Betim – MG.

⁴ Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia – MG.

⁵ Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS), Pouso Alegre – MG.

⁶ Faculdade de Minas de Belo Horizonte (FAMINAS-BH), Belo Horizonte – MG.

⁷ Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT), Itajubá – MG.

⁸ Universidade de Itaúna (UIT), Itaúna – MG.

RESUMEN

Objetivo: Brindar, a través de una revisión narrativa, un abordaje amplio del tratamiento quirúrgico del Cáncer de Piel No Melanoma (CPNM). **Revisión bibliográfica:** El CPNM, que corresponde al Carcinoma de Células Basolares (CBC) y al Carcinoma de Células Escamosas (SCC), es actualmente el cáncer más frecuente en el mundo en todos los grupos de edad y en ambos sexos. Este tipo de neoplasia tiene una tasa de mortalidad más baja si se trata correctamente. El principal factor de riesgo conocido asociado al desarrollo de la enfermedad es la exposición crónica y excesiva al sol. Una vez diagnosticada por el dermatólogo, el CPNM dispone de una serie de tratamientos que varían según las características de cada lesión. La cirugía tanto para BCC como para SCC se considera el tratamiento de elección por parte de los profesionales en el campo, con las tasas de curación más altas y las tasas de recurrencia más bajas. **Consideraciones finales:** La detección temprana de casos de NMSC y la institución del tratamiento adecuado de manera oportuna es esencial para evitar resultados desfavorables. El abordaje quirúrgico se considera actualmente la mejor estrategia terapéutica para este tipo de neoplasias.

Palabras clave: Cirugía, Cáncer de piel, Cáncer de piel no melanoma.

INTRODUÇÃO

A neoplasia de maior incidência mundial é o Câncer de Pele Não-Melanoma (CPNM), contemplando, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) cerca de 2 a 3 milhões de novos casos por ano. Esse tipo de neoplasia representa no Brasil aproximadamente 30% do total de casos de câncer registrados no país sendo estipulado cerca de 165.580 novos casos a serem diagnosticados, sendo 80.410 em mulheres e 85.170 em homens. Se tratado de maneira adequada, ele torna-se o câncer de maior incidência, porém menor mortalidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2002).

Existem dois tipos básicos de câncer de pele, o melanoma, que possui sua origem nos melanócitos e o não melanoma, que se inicia nas células escamosas ou basais, sendo este último representando cerca de 95% do total dos casos de câncer de pele (GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA, 2019).

O chamado Carcinoma Basocelular (CBC) ou carcinoma de células basais representa cerca de 75% dos casos de câncer de pele e possui origem nas células do tipo basais localizadas na epiderme. Sendo mais comum em idosos e pessoas de meia-idade, eles comumente aparecem em áreas que sofrem bastante exposição solar ao longo dos anos, como por exemplo, região de pescoço e rosto. Ele normalmente se desenvolve de forma lenta e, dificilmente, gera metástases. Porém, vale ressaltar que isso não exclui a necessidade de tratamento. Aproximadamente 35% a 50% dos pacientes com diagnóstico de CBC terão outro em um tempo médio de 5 anos após o diagnóstico (TANESE K, et al., 2019).

Já o Carcinoma Espinocelular (CEC), também chamado de carcinoma de células escamosas corresponde a cerca de 20% da totalidade dos casos e tem origem na camada mais externa da epiderme. Aparece, comumente, na região do pescoço, da face, dos lábios, das orelhas e no dorso da mão. Pode se originar de também de feridas crônicas da pele ou cicatrizes antigas em qualquer parte do corpo. Esse tipo possui maior risco de invadir o tecido gorduroso e atingir outros órgãos, quando comparado ao CBC (LIU R, et al., 2021).

O objetivo desta revisão foi fornecer uma ampla abordagem sobre o tratamento cirúrgico para os cânceres de pele não-melanoma. Este tema possui grande relevância, sendo essa a neoplasia mais comum no mundo.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Epidemiologia do câncer de pele não-melanoma

No continente norte-americano há uma estimativa de cerca de 3,5 milhões de casos ao ano segundo dados dos Estados Unidos da América (EUA). Vale ainda ressaltar que, segundo dados alarmantes, a cada três cânceres diagnosticados no mundo, um é de acometimento de pele; e, dentre os casos americanos, um a cada cinco indivíduos o desenvolverá ao longo da vida (TANESE K, et al., 2019).

A incidência de câncer de pele tem aumentado mundialmente e cada vez mais jovens estão sendo acometidos. A média do aumento de câncer de pele do tipo não-melanoma na população da Europa, dos EUA, do Canadá e da Austrália está estimada em cerca de 3 a 8% ao ano. Esse aumento afeta as medidas de saúde e influencia as políticas públicas e afeta as medidas de saúde, sendo os EUA um exemplo disso, com o câncer de pele ocupando o quinto lugar em gastos em saúde com câncer. Conhecida pela maior incidência mundial de câncer de pele, tem-se como exemplo a Austrália, passou a não detectar um aumento tão significativo na incidência do câncer de pele não-melanoma desde que adotou campanhas públicas educativas de prevenção (NIKOLOUZAKIS TK, et al., 2020).

Os últimos levantamentos de dados mostram que a estimativa de prevalência do CPNM na população dos EUA foi de 450 casos a cada 100 mil habitantes, o que gera um número aproximado de 1,4 milhão de indivíduos com CPNM anualmente. Já no Brasil, de acordo com as estatísticas oficiais disponíveis no portal do Instituto Nacional do Câncer (Inca) relacionadas ao CPNM, o risco estimado desse tipo de câncer é de cerca de 100 novos casos a cada 100 mil homens e 82 a cada 100 mil mulheres (ZELIN E, et al., 2021).

Segundo estatísticas no Brasil ele se enquadra como o grupo de neoplasias mais incidente em ambos os sexos. Porém, ainda assim é provável que haja um déficit no levantamento dos dados devido ao subdiagnóstico e subnotificação dessa condição. Sendo assim, é recomendado pelo Inca que as estimativas dos números esperados de novos casos e das taxas de incidência desse tipo de câncer sejam consideradas como mínimas (STONESIFER CJ, et al., 2021).

Em relação à epidemiologia do câncer de pele, a mortalidade vem diminuindo apesar do aumento da sua incidência, sendo, atualmente, a mortalidade para o CPNM extremamente baixa, com uma taxa de sobrevida, em 95% dos casos, acima de cinco anos. É estimado pela sociedade americana que aproximadamente 1.000 a 2.000 pessoas morram por CPNM anualmente, sendo, na maior parte das vezes, pacientes idosos, imunossuprimidos, com comorbidades graves ou que não receberam tratamento adequado (CAINI S, et al., 2021).

Fatores de risco associados ao câncer de pele não-melanoma

O surgimento dos cânceres de pele do tipo não melanoma possui como principal fator de risco excessivo e crônica exposição solar. Já os melanomas possuem maior risco quando o paciente possui antecedente familiar ou pessoal de melanoma, além de esporádica e intensa exposição solar com consequente queimadura solar em mais de um episódio (DIDONA D, et al., 2018).

Outros fatores de risco para todos os tipos de câncer da pele incluem exposição solar ocupacional, doenças imunossupressoras e sensibilidade da pele ao sol, sendo pessoas de pele clara mais sensíveis à radiação ultravioleta. Como os pacientes imunodeprimidos, o que inclui os transplantados e os portadores de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) possuem uma redução no controle carcinogênico da pele, eles apresentam maior risco para o desenvolvimento do câncer de pele do tipo não melanoma (TAMAS T, et al., 2021).

Tratamento do câncer de pele não-melanoma

Atualmente existem diversos tratamentos disponíveis para o CPNM. A escolha do tratamento é guiada principalmente pelas características relacionadas ao tumor em questão, tais como histologia, tamanho, morfologia, localização, se é uma lesão primária ou secundária e se o tumor já acomete outras estruturas além da pele. Para a escolha do tratamento também são analisadas as características relacionadas ao paciente acometido, como presença de comorbidades, idade e expectativas (SHALHOUT SZ, 2021).

O tratamento de um CPNM, segundo a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), deve ter sempre como principal meta a remissão integral do tumor. Em segundo plano, deve-se priorizar a preservação máxima da pele próxima à lesão, manutenção da função local alinhados à uma estética satisfatória. É importante ressaltar que a NCCN indica que seja realizada biópsia de todas as lesões de CPNM antes de iniciar qualquer tratamento, o que resulta na escolha da terapêutica mais adequada para cada caso (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2002).

A escolha da terapêutica para o CPNM, também de acordo com a NCCN, deve levar em consideração a apresentação biológica da lesão tumoral e com a presença de pelo menos um dos fatores de risco para recidiva: diâmetro superior a 20 mm no tronco ou em extremidades; diâmetro superior a 10 mm em cabeça ou pescoço; diâmetro maior que 6 mm em genitália, mãos ou pés; bordas mal definidas; recorrência prévia; depressão do sistema imunológico; região já tratada anteriormente com radioterapia; e acometimento perineural (RULLO EV, et al., 2021).

A cirurgia é o tratamento de escolha para o CA de pele, correspondendo a 65,4% das respostas dos dermatologistas europeus, dentre todas as técnicas atualmente disponíveis, segundo o British Journal of Dermatology denominado European Prevention Initiative for Dermatological Malignancies (Epiderm). A mesma pesquisa também evidenciou que a cirurgia é a terapêutica de preferência para os médicos especialistas dos centros de tratamento dos hospitais universitários, correspondendo, dessa forma, a 76,5% das escolhas de tratamento para as neoplasias de pele (GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA, 2019).

Tratamento cirúrgico do câncer de pele não-melanoma do tipo carcinoma espinocelular

Para o tratamento do CPNM, a opção cirúrgica é feita de acordo com as condições clínicas apresentadas pelo paciente, como por exemplo: agressividade do tumor em questão, localização anatômica, subtipo histológico e recursos disponíveis para os cuidados. Quando se trata de casos mais avançados, o ideal é que seja sempre discutido multidisciplinarmente o tratamento do paciente, mas, infelizmente, isso nem sempre é viável. A grande maioria dos procedimentos cirúrgicos para câncer de pele do tipo não melanoma é realizada em centro cirúrgico ambulatorial, com anestesia local, sem necessidade de internação, com alta após o procedimento (RULLO EV, et al., 2021).

As modalidades terapêuticas cirúrgicas disponíveis são: eletrodissecção seguida de curetagem, excisão cirúrgica clássica e cirurgia com controle de margens, sendo as mais comuns a Cirurgia Micrográfica de Mohs (CMM) e a Excisão com Análise Completa das Margens Circunferencial e Profunda (CCPDMA). Para o câncer invasivo o mais recomendado é que seja realizada a excisão cirúrgica com margens adequadas, permitindo se seja feita uma avaliação histológica das margens de forma mais adequada (ZELIN E, et al., 2021).

O tumor primário considerado de baixo risco tem tamanho menor que 2,0 cm, não possui envolvimento do subcutâneo, é bem diferenciado e, normalmente localizado em tronco ou extremidades. Para pacientes com esse tipo de tumor as recomendações cirúrgicas normalmente envolvem a excisão clássica com margens de cerca de 4 a 6 mm, sempre tridimensional. Após o exame anatomopatológico, em casos de comprometimento de margens deverá ser feita uma complementação com cirurgia com controle microscópico das margens, a chamada cirurgia micrográfica de Mohs e suas variantes. Caso isso não seja viável, deve ser avaliada a possibilidade da ampliação cirúrgica clássica ou encaminhamento do paciente para radioterapia (MORTON CA, 2018).

Existem alguns serviços que oferecem o tratamento com curetagem seguida de eletrodissecção como opção secundária à excisão cirúrgica clássica exceto em áreas de púbis, axilas, barba e escalpe. A grande desvantagem é a ausência de controle histológico das margens ressecadas. Para aqueles pacientes que possuem qualquer tipo de contraindicação aos procedimentos cirúrgicos, a radioterapia é sempre bem indicada (TANESE K, et al., 2019).

Já os tumores considerados de alto risco possuem dimensões maiores que 2,0 cm, normalmente são localizados na região anogenital ou face e invadem o tecido subcutâneo. Para esse tipo de tumor são indicadas a excisão cirúrgica com margens microscopicamente controladas através da cirurgia micrográfica de Mohs e suas variantes ou a ressecção clássica tridimensional com margens de cerca de 6 a 10 mm³. Nos casos em que a margem é positiva após a ressecção cirúrgica clássica resulta em margem positiva, sendo necessária a complementação pela técnica micrográfica, pela radioterapia ou uma reampliação (CAINI S, et al., 2021).

Após uma discussão a nível multidisciplinar, o envolvimento perineural ou mesmo neural é sempre motivo para avaliação da radioterapia. Em casos de neoplasia de pele deve sempre ser muito bem realizada uma avaliação linfonodal, principalmente em pacientes com cânceres primários de alto risco. A linfadenomegalia

é comum pacientes com lesões primárias extensas secundárias a processos inflamatórios ou infecciosos associados à neoplasia. Isso justifica uma abordagem com biópsia por agulha antes de ser iniciado um tratamento para que seja ou não confirmado o comprometimento por neoplasia. Em CEC de pele não há papel definido para pesquisa de linfonodo sentinela sendo, portanto, não indicado como rotina (DIDONA D, et al., 2018).

É recomendado o uso de uma agulha fina ou “core” na biópsia quando se tem um caso de paciente com tumor primário de alto risco, apresentando linfonodo suspeito, seja pela clínica ou por imagem, e até mesmo uma extração do corpo suspeito. Com a comprovação da neoplasia, é orientado seguir com o estadiamento completo com Cintilografia (CT) tórax/abdômen ou, possivelmente, uma tomografia computadorizada por emissão de pósitrons, exame conhecido como PET-CT. Não existindo doença à distância, em paciente operável, recomenda-se levar em consideração a linfadenectomia regional de acordo com cada caso. Usualmente, em primários de tronco ou membros superiores, executar a linfadenectomia axilar. Em casos de lesões em abdômen ou membros inferiores, deve-se efetuar a linfadenectomia inguinal ou, esporadicamente, a ílio inguinal. Em caso de paciente não operável, encaminhar para a radioterapia, ou outra forma de tratamento, regional ou sistêmico, sempre após uma discussão multidisciplinar (SHALHOUT SZ, 2021).

Tratamento cirúrgico do câncer de pele não-melanoma do tipo carcinoma basocelular

Para um tratamento efetivo de CBC primário é muito recomendada a excisão cirúrgica, na qual o tecido retirado deve ser examinado histologicamente, sendo feita uma avaliação das margens profundas e laterais. Os índices de cura podem ser aumentados com a curetagem prévia à excisão do CBC primário, o que facilita na definição das margens afetadas pelo tumor. Correlacionada ao tamanho das margens cirúrgicas deve estar a extensão subclínica do tumor. As definições das margens para o CBC não são muito bem definidas na literatura, principalmente pelos aspectos do local anatômico. Sendo assim, normalmente, as excisões estendem-se até o tecido celular subcutâneo (GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA, 2019).

Existem alguns estudos realizados com a finalidade de detectar de maneira acurada margens livres de CBC, que utilizam cortes horizontais de biópsias por congelamento através da técnica da Cirurgia Micrográfica de Mohs (CMM). Eles sugerem que para lesões pequenas e bem definidas, com menos de 20mm de dimensão, 85% dos casos o tumor será removido com exérese em 3mm de margens periféricas e, com um aumento para margens de cerca de 4 a 5mm a remoção do tumor aumenta em taxa para 95%. CBC de grandes dimensões ou do tipo esclerosante, diferentemente dos tumores primários de pequenas dimensões, para serem completamente removidos eles necessitam de margens maiores. Para CBC primário do tipo esclerodermiforme, a espessura de margem correlacionada as taxas de remoção completa são, margens de 3mm com 65% de taxa, margens de 5mm com 82% de taxa e margens de 13 a 15mm com taxa superior a 95% (AN S, et al., 2021).

Prevenção primária e secundária para o câncer de pele não-melanoma

Na prevenção primária do câncer de pele tem-se como atitude mais eficaz a proteção contra a luz solar. Sendo assim, a estratégia de proteção mais utilizada pela população em geral é o uso de protetores solares aplicados à pele antes da exposição solar. Na embalagem dos protetores vem escrito o Fator de Proteção Solar (FPS) e, para a avaliação da eficácia, ainda é um método bem aceito mundialmente. Trata-se da habilidade do produto em proteger contra o eritema solar. O FPS de um protetor com valor igual a 15 significa que, em laboratório, a aplicação de 2 mg do produto a uma área da pele com 1 cm² aumenta em 15 vezes a resistência dessa região à irradiação solar. Existem algumas evidências científicas atuais que permitem afirmar que o uso isolado de protetores solares com valor de FPS elevado pode prevenir o melanoma e as ceratoses actínicas, isto é, as lesões de pele consideradas precursoras do CEC (MORTON CA, 2018).

O diagnóstico precoce e exato de lesões ainda iniciais e com pequenas dimensões é o principal fator na prevenção secundária e implica em menores chances de deformidades ou cicatrizes ruins e, até mesmo, de algum prejuízo funcional em decorrência do tratamento cirúrgico do câncer de pele. A habilidade do profissional de saúde em identificar a suspeita do diagnóstico e os fatores de risco associados ao mesmo permite que o paciente com maior risco receba de forma precoce medidas educativas referentes à exposição solar (CAPARROTTI F, et al., 2020).

Com relação às cirurgias de exérese de CBC tem como resultado das pesquisas que todos os índices de cura para o CBC recidivado são menores que para o primário. Nos casos de recidiva de CBC é necessária ampliação de margens maior que nos primários, sendo ou não realizado o controle por biópsia de congelação convencional (não Mohs). Nesses casos são sugeridas ampliações de margens de cerca de 5 a 10 mm (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2002).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O CPNM, que corresponde ao CBC e ao CEC, representa o tipo de neoplasia mais comum em todo mundo em ambos os sexos, com uma estimativa da OMS de surgimento de 2-3 milhões de novos casos por ano. Felizmente essa neoplasia apresenta baixas taxas de mortalidade se diagnosticada e tratada corretamente em tempo hábil. O principal fator de risco associado ao desenvolvimento desse câncer é a exposição indiscriminada à luz solar. O tratamento do CPNM é variável de acordo com o tipo e estágio da lesão. No entanto, o tratamento cirúrgico através da ressecção da lesão com margens de segurança constitui o tratamento de escolha dos dermatologistas. A prevenção primária da doença se baseia no regular uso de filtro solar e a prevenção secundária no diagnóstico precoce da lesão.

REFERÊNCIAS

1. AN S, et al. Indoor Tanning and the Risk of Overall and Early-Onset Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*, 2021; 13(23): 5940.
2. CAINI S, et al. Vitamin D and the Risk of Non-Melanoma Skin Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis on Behalf of the Italian Melanoma Intergroup. *Cancers (Basel)*, 2021; 13(19): 4815.
3. CAPAROTTI F, et al. Localized Non-melanoma Skin Cancer: Risk Factors of Post-surgical Relapse and Role of Postoperative Radiotherapy. *Current Treatment Options in Oncology*, 2020; 21(12): 97.
4. DIDONA D, et al. Non Melanoma Skin Cancer Pathogenesis Overview. *Biomedicines*, 2018; 6(1): 6.
5. GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA. CEC de pele. *Livreto GBM*, 2019; 2(1): 1-20
6. LIU R, et al. Risk of non-melanoma skin cancer with biological therapy in common inflammatory diseases: a systemic review and meta-analysis. *Cancer Cell International*, 2021; 21(1): 614.
7. MORTON CA. A synthesis of the world's guidelines on photodynamic therapy for non-melanoma skin câncer. *G Italian Journal of Dermatology and Venereology*, 2018; 153(6): 783-792.
8. NIKOLOUZAKIS TK, et al. Current and Future Trends in Molecular Biomarkers for Diagnostic, Prognostic, and Predictive Purposes in Non-Melanoma Skin Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 2020; 9(9): 2868.
9. RULLO EV, et al. Non-Melanoma Skin Cancer in People Living With HIV: From Epidemiology to Clinical Management. *Frontiers in Oncology*, 2021; 11: 689789.
10. SHALHOUT SZ. Immunotherapy for Non-melanoma Skin Cancer. *Current Oncology Reports*, 2021; 23(11): 125.
11. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Carcinoma basocelular. *Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina*, 2002; 1(2): 1-16.
12. STONESIFER CJ, et al. Immune Checkpoint Inhibition in Non-Melanoma Skin Cancer: A Review of Current Evidence. *Frontiers in Oncology*, 2021; 11: 734354.
13. TAMAS T, et al. Is miRNA Regulation the Key to Controlling Non-Melanoma Skin Cancer Evolution? *Genes (Basel)*, 2021; 12(12): 1929.
14. TANESE K, et al. Updates on the Systemic Treatment of Advanced Non-melanoma Skin Cancer. *Frontiers of Medicine(Lausanne)*, 2019; 6: 160.
15. ZELIN E, et al. Neoadjuvant Therapy for Non-melanoma Skin Cancer: Updated Therapeutic Approaches for Basal, Squamous, and Merkel Cell Carcinoma. *Current Treatment Options in Oncology*, 2021; 22(4): 35.