

PREDICTORI CLINICI, HISTOPATOLOGICI  
ȘI BIOLOGICI AI NECESITĂȚII CHIRURGIEI COMPLEXE  
ÎN CANCERELE CUTANATE CERVICO-FACIALE  
– REVIEW NARATIV

CLINICAL, HISTOPATHOLOGICAL, AND BIOLOGICAL  
PREDICTORS OF THE NEED FOR COMPLEX SURGERY  
IN CERVICO-FACIAL SKIN CANCERS  
– A NARRATIVE REVIEW

IRIS-IULIANA ADAM\*, \*\*, ALINA ORMENIȘAN\*\*\*, \*\*\*\*

Rezumat

Cancerle cutanate cervico-faciale reprezintă la momentul actual o provocare terapeutică majoră prin impactul funcțional și estetic al regiunii afectate. Deși excizia chirurgicală reprezintă tratamentul standard, există totuși un subset de pacienți care necesită intervenții reconstructive complexe sau un management oncologic asociat. Identificarea timpurie a acestor cazuri este vitală pentru optimizarea conduitei terapeutice.

Am realizat un review narativ al literaturii utilizând bazele de date oferite de către PubMed și Google Scholar, analizând studiile care evaluează factorii predictivi ai agresivității tumorale și ai necesității chirurgiei complexe.

Factorii clinici precum dimensiunea tumorală și localizarea în zone cu risc crescut (nas, pleoapă, buze) sunt frecvent asociați cu intervenții extinse. Caracteristicile histopatologice, inclusiv invazia perineurală, diferențierea slabă și marginile pozitive, influențează semnificativ complexitatea tratamentului. Biomarkerii inflamatori

Summary

Cervico-facial skin cancers currently represent a major therapeutic challenge due to the functional and aesthetic impact associated with the affected anatomical region. Although surgical excision remains the standard treatment, a subset of patients requires complex reconstructive procedures and/or associated oncological management. Early identification of these cases is essential for optimizing therapeutic strategies.

A narrative review of the literature was conducted using the PubMed and Google Scholar databases, analyzing studies evaluating predictive factors associated with tumor aggressiveness and the need for complex surgery.

Clinical factors such as tumor size and localization in high-risk anatomical areas (nose, eyelids, lips) are frequently associated with extensive surgical interventions. Histopathological characteristics, including perineural invasion, poor differentiation, and positive surgical margins, significantly influence treatment complexity. Systemic inflammatory biomarkers, including the neutrophil-

\* Spitalul "Sf. Constantin" Brașov  
"Sf. Constantin" Hospital, Brașov

\*\* Dental Elite Brașov  
Dental Elite, Brașov

\*\*\* Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie "George Emil Palade", Târgu-Mureș  
"George Emil Palade" University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology, Târgu-Mureș

\*\*\*\* Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș  
County Emergency Clinical Hospital Târgu-Mureș

sistemici, printre care se numără și raportul dintre neutrofile/limfocite și proteina C reactivă, pot avea un rol emergent în evaluarea severității tumorale.

Integrarea acestor factori poate contribui la dezvoltarea unor modele predictive utile în decizia multidisciplinară și în optimizarea managementului acestor pacienți.

**Cuvinte cheie:** predictorii clinici, histopatologici, biologici, cancere cutanate cervico-faciale.

Intrat în redacție: 6.04.2026

Acceptat: 12.05.2026

to-lymphocyte ratio and C-reactive protein, may play an emerging role in the assessment of tumor severity.

The integration of these factors may contribute to the development of predictive models useful for multidisciplinary decision-making and optimization of patient management.

**Keywords:** clinical, histopathological, biological factors, cervico-facial skin cancers.

Received: 6.04.2026

Accepted: 12.05.2026

## Introducere

Cancerle cutanate reprezintă la momentul actual cele mai frecvente forme de neoplazie la nivel global, carcinomul bazocelular și carcinomul spinocelular fiind predominante, în special la nivel cervico-facial [1]. Radiațiile ultraviolete reprezintă principalul factor etiologic, iar incidența acestor tumori este în continuă creștere la momentul actual [2].

Regiunea cervico-facială prezintă caracteristici anatomice și funcționale complexe, incluzând structuri esențiale precum ochii, nasul și cavitatea orală [3]. Din acest motiv, tratamentul chirurgical nu urmărește doar excizia completă a tumorii, ci și conservarea funcțională și estetică.

Marea majoritate a leziunilor pot fi tratate printr-o excizie simplă, însă în anumite cazuri sunt necesare intervenții chirurgicale extinse și reconstrucții complexe, care pot include utilizarea lambourilor locale sau libere [3,4]. În prezent, nu există un model standardizat care să permită identificarea precoce a acestor pacienți.

Scopul acestui review este de a analiza și sintetiza datele existente privind factorii clinici, histopatologici și biologici implicați în predicția necesității chirurgiei complexe în cancerle cutanate cervico-faciale.

## Material și Metodă

A fost realizată o revizuire narativă a literaturii de specialitate, având ca obiectiv identificarea factorilor clinici, histopatologici și biologici care se pot asocia cu necesitatea chirurgiei complexe în cancerle cutanate cervico-faciale.

## Introduction

Skin cancers are currently the most common forms of neoplasia worldwide, with basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma being predominant, particularly in the cervico-facial region [1]. Ultraviolet radiation represents the principal etiological factor, and the incidence of these tumors continues to increase globally [2].

The cervico-facial region presents complex anatomical and functional characteristics, including essential structures such as the eyes, nose, and oral cavity [3]. Consequently, surgical treatment aims not only at complete tumor excision but also at preserving both functional and aesthetic integrity.

The majority of lesions can be treated through simple excision; however, certain cases require extensive surgical procedures and complex reconstructions, including the use of local or free flaps [3,4]. Currently, no standardized model exists for the early identification of such patients.

The aim of this review is to analyze and synthesize the existing evidence regarding the clinical, histopathological, and biological factors involved in predicting the need for complex surgery in cervico-facial skin cancers.

## Materials and Methods

A narrative review of the literature was performed with the objective of identifying clinical, histopathological, and biological factors associated with the need for complex surgery in cervico-facial skin cancers.

Căutarea bibliografică a fost realizată utilizând bazele de date oferite de către **PubMed** și **Google Scholar**, folosind termeni combinați și cuvinte cheie relevante, precum: „*facial skin cancer*”, „*cutaneous carcinoma*”, „*reconstruction*”, „*predictors*”, „*perineural invasion*”, „*NLR*” și „*CRP*”.

Au fost incluse articole originale (studii clinice prospective și retrospective), studii observaționale și review-uri publicate în perioada 2000–2025, care au evaluat relația dintre caracteristicile tumorale și complexitatea tratamentului chirurgical sau necesitatea reconstrucției avansate.

Criteriile de includere au vizat studiile care au raportat date privind factorii de prognostic oncologic (dimensiunea tumorii, localizarea, gradul de diferențiere histologică, invazia perineurală și statusul marginilor de rezecție), precum și biomarkerii inflamatori sistemici.

Au fost excluse toate studiile fără relevanță directă pentru obiectivul lucrării, rapoartele de caz izolate, precum și articolele fără acces la text integral sau cu date insuficiente pentru analiză.

Selecția studiilor a fost realizată prin evaluarea titlurilor și rezumatelor, urmată de analiza textului integral al publicațiilor eligibile. Datele extrase au fost analizate calitativ și sintetizate în funcție de categoria factorilor evaluați.

## Rezultate

### Factori clinici

Dimensiunea tumorală reprezintă unul dintre cei mai importanți predictori ai complexității intervenției chirurgicale în cancerul cutanat cervico-facial [5]. Tumorile de dimensiuni mari sunt frecvent asociate cu invazie locală mult mai extinsă, ceea ce va determina implicit excizii mult mai largi și, implicit, defecte postoperatorii semnificativ mai ample [5,6]. Aceste situații impun, de cele mai multe ori, utilizarea unor tehnici reconstructive avansate, precum lambouri locale sau libere, pentru a restabili continuitatea tisulară și funcționalitatea regiunii afectate [6].

Localizarea tumorală reprezintă un alt factor clinic esențial în aprecierea complexității tratamentului chirurgical [7]. Zonele considerate cu risc crescut, precum nasul, pleoapele și buzele, prezintă particularități anatomice și funcționale

The literature search was conducted using the PubMed and Google Scholar databases, employing combined terms and relevant keywords such as: “*facial skin cancer*,” “*cutaneous carcinoma*,” “*reconstruction*,” “*predictors*,” “*perineural invasion*,” “*NLR*,” and “*CRP*.”

Original articles (prospective and retrospective clinical studies), observational studies, and review articles published between 2000 and 2025 were included if they evaluated the relationship between tumor characteristics and surgical treatment complexity or the need for advanced reconstruction.

Inclusion criteria comprised studies reporting data regarding oncological prognostic factors, including tumor size, localization, histological differentiation grade, perineural invasion, and resection margin status, as well as systemic inflammatory biomarkers.

Studies lacking direct relevance to the objective of the review, isolated case reports, and articles without full-text access or insufficient data for analysis were excluded.

Study selection was performed through title and abstract screening, followed by full-text evaluation of eligible publications. Extracted data were qualitatively analyzed and synthesized according to the category of evaluated factors.

## Results

### Clinical Factors

Tumor size represents one of the most important predictors of surgical complexity in cervico-facial skin cancers [5]. Large tumors are frequently associated with more extensive local invasion, consequently requiring wider excisions and resulting in significantly larger postoperative defects [5,6]. Such situations often necessitate advanced reconstructive techniques, including local or free flaps, in order to restore tissue continuity and regional functionality [6].

Tumor localization constitutes another essential clinical factor in assessing surgical treatment complexity [7]. High-risk anatomical regions, such as the nose, eyelids, and lips,

care limitează cu mult posibilitățile de reconstrucție ulterioare [7]. În aceste regiuni, obiectivul terapeutic nu se rezumă doar la excizia completă a leziunii, ci include și conservarea funcțiilor esențiale (respirație, vedere, competența orală) și obținerea unui rezultat estetic acceptabil, ceea ce crește semnificativ dificultatea intervenției chirurgicale [7,8].

Recidiva tumorală și stadiul avansat al bolii sunt factori clinici asociați cu un grad semnificativ crescut de agresivitate terapeutică [9]. Tumorile recidivante prezintă frecvent modificări tisulare secundare intervențiilor anterioare, ceea ce îngreunează delimitarea marginilor de rezecție și crește riscul unor excizii incomplete [9]. În mod similar, stadiile avansate sunt corelate cu extinderea locală sau regională a bolii, necesitând intervenții chirurgicale mai radicale și, adesea, o abordare multimodală care poate include radioterapia sau utilizarea combinată împreună cu alte metode adjuvante [9,10].

### **Factori histopatologici**

Caracteristicile histopatologice ale tumorilor cutanate reprezintă elemente esențiale în evaluarea riscului oncologic și în stabilirea conduitei terapeutice [11]. Acestea oferă informații importante privind comportamentul biologic al tumorii și probabilitatea de extindere locală sau recidivă.

Invasia perineurală este considerată unul dintre cei mai importanți factori de prognostic negativ, fiind asociată cu o tendință crescută de extensie tumorală de-a lungul traiectelor nervoase [12]. Prezența acesteia este corelată frecvent cu forme mult mai agresive de boală, cu risc crescut de recidivă locală și cu necesitatea unor excizii chirurgicale extinse, uneori asociate cu tratament adjuvant [12].

Gradul de diferențiere tumorală reprezintă un alt predictor histopatologic important [11]. Tumorile slab diferențiate prezintă, în general, un comportament biologic de o agresivitate crescută, cu o rată crescută de proliferare și un potențial crescut de invazie locală [11,13]. Aceste caracteristici determină o abordare chirurgicală radicală și o supraveghere postoperatorie mai strictă [13].

De asemenea, prezența marginilor de rezecție pozitive și invazia tumorală profundă sunt

present specific anatomical and functional features that substantially limit reconstructive options [7]. In these regions, the therapeutic objective extends beyond complete lesion excision and includes preservation of essential functions (respiration, vision, oral competence) as well as achievement of an acceptable aesthetic outcome, thereby significantly increasing surgical difficulty [7,8].

Tumor recurrence and advanced disease stage are clinical factors associated with a significantly increased degree of therapeutic aggressiveness [9]. Recurrent tumors frequently exhibit tissue alterations secondary to previous interventions, complicating resection margin delineation and increasing the risk of incomplete excision [9]. Similarly, advanced stages are correlated with local or regional disease extension, requiring more radical surgical interventions and often a multimodal therapeutic approach that may include radiotherapy or combined adjuvant treatment modalities [9,10].

### **Histopathological Factors**

Histopathological characteristics of cutaneous tumors represent essential elements in oncological risk assessment and therapeutic planning [11]. These parameters provide important information regarding tumor biological behavior and the likelihood of local extension or recurrence.

Perineural invasion is considered one of the most important negative prognostic factors, being associated with an increased tendency for tumor spread along neural pathways [12]. Its presence is frequently correlated with more aggressive forms of disease, increased risk of local recurrence, and the need for extensive surgical excisions, sometimes associated with adjuvant treatment [12].

Tumor differentiation grade represents another important histopathological predictor [11]. Poorly differentiated tumors generally exhibit a more aggressive biological behavior, characterized by increased proliferative activity and enhanced local invasive potential [11,13]. These characteristics necessitate a more radical surgical approach and stricter postoperative surveillance [13].

factori asociați cu un risc semnificativ crescut de recidivă [11]. În astfel de cazuri, este frecvent necesară reintervenția chirurgicală pentru obținerea controlului local al bolii, iar în anumite situații se impune asocierea tratamentului oncologic adjuvant, în funcție de extensia și agresivitatea leziunii [11,13].

### Factori biologici

În ultimii ani, biomarkerii inflamatori sistemici au fost intens investigați ca potențiali indicatori ai agresivității tumorale și ai prognosticului oncologic [14]. Aceștia reflectă o interacțiune complexă dintre răspunsul imun al gazdei și comportamentul biologic al tumorii, oferind informații suplimentare față de parametrii clinici și histopatologici clasici utilizați [14].

Raportul neutrofile/limfocite (NLR) și proteina C reactivă (CRP) sunt printre cei mai frecvenți evaluați markeri inflamatori, fiind asociați în multiple studii cu prognostic nefavorabil în diverse tipuri de neoplazii [15,16]. Un nivel crescut al acestor markeri sugerează prezența unui status inflamator sistemic persistent, care poate favoriza proliferarea tumorală, angiogeneza și progresia bolii [15].

În punct de vedere clinic, acești biomarkeri pot reflecta indirect agresivitatea tumorală și extensia procesului neoplazic [15]. Deși rolul lor exact în predicția necesității unei intervenții chirurgicale complexe în cancerul cutanat cervico-facial nu este încă pe deplin standardizat, datele existente din literatură sugerează o posibilă utilitate în stratificarea preoperatorie a riscului și în susținerea deciziei multidisciplinare [16].

Totuși, utilizarea acestor markeri rămâne în prezent complementară evaluării clinice și histopatologice, fiind necesare studii suplimentare pentru validarea lor ca instrumente predictive independente în algoritmi decizionali chirurgici [14,16].

### Discuții

Rezultatele acestui review scot în evidență faptul că necesitatea chirurgiei complexe în cancerul cutanat cervico-facial este determinată de o interacțiune dată de către o multitudine de

Furthermore, positive resection margins and deep tumor invasion are factors associated with a significantly increased risk of recurrence [11]. In such cases, reintervention is frequently required to achieve local disease control, while in certain situations adjuvant oncological treatment becomes necessary depending on lesion extension and aggressiveness [11,13].

### Biological Factors

In recent years, systemic inflammatory biomarkers have been extensively investigated as potential indicators of tumor aggressiveness and oncological prognosis [14]. These biomarkers reflect a complex interaction between the host immune response and tumor biological behavior, providing supplementary information beyond classical clinical and histopathological parameters [14].

The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and C-reactive protein (CRP) are among the most frequently evaluated inflammatory markers, being associated in multiple studies with unfavorable prognosis across various malignancies [15,16]. Elevated levels of these markers suggest the presence of persistent systemic inflammation, which may promote tumor proliferation, angiogenesis, and disease progression [15].

From a clinical perspective, these biomarkers may indirectly reflect tumor aggressiveness and neoplastic process extension [15]. Although their exact role in predicting the need for complex surgical intervention in cervico-facial skin cancers has not yet been fully standardized, existing literature suggests potential utility in preoperative risk stratification and support of multidisciplinary decision-making [16].

Nevertheless, the use of these markers currently remains complementary to clinical and histopathological evaluation, and additional studies are required to validate their role as independent predictive tools within surgical decision-making algorithms [14,16].

### Discussions

The findings of this review highlight that the need for complex surgery in cervico-facial skin cancers is determined by the interaction of

factori între care se numără elementele clinice, histo-patologice și biologice.

Dimensiunea tumorală și localizarea în regiuni anatomice critice reprezintă principalii determinanți clinici ai complexității intervenției chirurgicale [1,3]. Aceste variabile influențează direct extinderea viitorului defect postoperator și, implicit, alegerea strategiei reconstructive, cu impact semnificativ asupra dificultății tehnice și a rezultatului funcțional și estetic [2,3].

Din punct de vedere histopatologic, factorii analizați oferă informații esențiale privind comportamentul biologic al tumorii [7]. Invazia perineurală și gradul de diferențiere tumorală sunt frecvent asociate cu un fenotip tumoral mai agresiv, cu risc crescut de extensie locală și recidivă, influențând astfel decizia terapeutică și amplasarea rezecției chirurgicale [7,8].

În plus, integrarea biomarkerilor inflamatori sistemici în evaluarea preoperatorie reprezintă o direcție emergentă de cercetare [14]. Deși rezultatele existente sugerează o posibilă corelație între acești markeri și agresivitatea tumorală, aplicabilitatea lor clinică rămâne limitată și insuficient standardizată, fiind necesare studii prospective suplimentare pentru validarea rolului lor în algoritmii decizionali [14-16].

Per ansamblu, aceste observații susțin necesitatea dezvoltării unor modele predictive integrate, care să combine factorii clinici, histopatologici și biologici, cu scopul de a optimiza selecția pacienților și de a sprijini decizia terapeutică în cadrul echipelor multidisciplinare [7,14].

## Concluzii

Cancerle cutanate cervico-faciale necesită o abordare terapeutică complexă, iar identificarea precoce a cazurilor cu risc de a necesita intervenții chirurgicale extinse este esențială pentru optimizarea conduitei terapeutice.

Factorii clinici, histopatologici și biologici analizați în această revizuire par să joace un rol important în predicția complexității tratamentului chirurgical. Dimensiunea tumorală, localizarea în regiuni anatomice critice, alături de caracteristici histopatologice precum invazia perineurală și gradul de diferențiere, precum și

multiple clinical, histopathological, and biological factors.

Tumor size and localization within anatomically critical regions represent the principal clinical determinants of surgical complexity [1,3]. These variables directly influence the extent of the anticipated postoperative defect and, consequently, the choice of reconstructive strategy, with significant impact on technical difficulty and functional and aesthetic outcomes [2,3].

From a histopathological perspective, the analyzed factors provide essential information regarding tumor biological behavior [7]. Perineural invasion and tumor differentiation grade are frequently associated with a more aggressive tumor phenotype, increased risk of local extension and recurrence, thereby influencing therapeutic decision-making and the extent of surgical resection [7,8].

Moreover, the integration of systemic inflammatory biomarkers into preoperative assessment represents an emerging research direction [14]. Although existing evidence suggests a possible correlation between these markers and tumor aggressiveness, their clinical applicability remains limited and insufficiently standardized, requiring further prospective studies to validate their role in decision-making algorithms [14-16].

Overall, these observations support the need for the development of integrated predictive models combining clinical, histopathological, and biological factors in order to optimize patient selection and support therapeutic decision-making within multidisciplinary teams [7,14].

## Conclusions

Cervico-facial skin cancers require a complex therapeutic approach, and early identification of cases at risk of requiring extensive surgical interventions is essential for optimizing therapeutic management.

The clinical, histopathological, and biological factors analyzed in this review appear to play an important role in predicting surgical treatment complexity. Tumor size, localization in anatomically critical regions, histopathological features such as perineural invasion and differentiation grade, as well as systemic inflammatory

biomarkerii inflamatori sistemici, pot contribui la o stratificare mai precisă a riscului [7,14].

Integrarea acestor parametri într-un model predictiv multidimensional reprezintă o direcție promițătoare pentru viitor, cu potențialul de a sprijini decizia terapeutică și de a îmbunătăți managementul pacienților în cadrul echipelor multidisciplinare [7,14].

biomarkers, may contribute to more accurate risk stratification [7,14].

The integration of these parameters into a multidimensional predictive model represents a promising future direction, with the potential to support therapeutic decision-making and improve patient management within multidisciplinary teams [7,14].

## Bibliografie/Bibliography

1. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR, Feldman SR, Fleischer AB, Coldiron BM. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol.* 2010 Mar;146(3):283-7. doi: 10.1001/archdermatol.2010.19. PMID: 20231499.
2. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci.* 2013;14(6):12222-12248. Published 2013 Jun 7. doi:10.3390/ijms140612222
3. Badash I, Shauly O, Lui CG, Gould DJ, Patel KM. Nonmelanoma Facial Skin Cancer: A Review of Diagnostic Strategies, Surgical Treatment, and Reconstructive Techniques. *Clin Med Insights Ear Nose Throat.* 2019 Jul 24;12:1179550619865278. doi: 10.1177/1179550619865278. PMID: 31384136; PMCID: PMC6657122.
4. Kim GW, Bae YC, Bae SH, Nam SB, Lee DM. A clinical review of reconstructive techniques for patients with multiple skin cancers on the face. *Arch Craniofac Surg.* 2018 Sep;19(3):194-199. doi: 10.7181/acfs.2018.02012. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30282429; PMCID: PMC6177674.
5. Svensson H, Paoli J. Clinicopathological Factors Associated with Incomplete Excision of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(13):adv00188. Published 2020 Jun 18. doi:10.2340/00015555-3532
6. Lee DM, Bae YC, Nam SB, Bae SH, Choi JS. Reconstruction of Large Facial Defects via Excision of Skin Cancer Using Two or More Regional Flaps. *Arch Plast Surg.* 2017;44(4):319-323. doi:10.5999/aps.2017.44.4.319
7. Badash I, Shauly O, Lui CG, Gould DJ, Patel KM. Nonmelanoma Facial Skin Cancer: A Review of Diagnostic Strategies, Surgical Treatment, and Reconstructive Techniques. *Clin Med Insights Ear Nose Throat.* 2019 Jul 24;12:1179550619865278. doi: 10.1177/1179550619865278. PMID: 31384136; PMCID: PMC6657122.
8. Finley EM. The principles of mohs micrographic surgery for cutaneous neoplasia. *Ochsner J.* 2003;5(2):22-33.
9. Chren MM, Torres JS, Stuart SE, Bertenthal D, Labrador RJ, Boscardin WJ. Recurrence after treatment of nonmelanoma skin cancer: a prospective cohort study. *Arch Dermatol.* 2011;147(5):540-546. doi:10.1001/archdermatol.2011.109
10. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Berg D, Bowen GM, Cheney RT, Daniels GA, Glass LF, Grekin RC, Grossman K, Higgins SA, Ho AL, Lewis KD, Lydiatt DD, Nehal KS, Nghiem P, Olsen EA, Schmults CD, Sekulic A, Shaha AR, Thorstad WL, Tuli M, Urist MM, Wang TS, Wong SL, Zic JA, Hoffmann KG, Engh A. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016 May;14(5):574-97. doi: 10.6004/jnccn.2016.0065. PMID: 27160235.
11. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, Bastholt L, Bataille V, Brochez L, Del Marmol V, Dréno B, Eggermont AMM, Fargnoli MC, Forsea AM, Höller C, Kaufmann R, Kelleners-Smeets N, Lallas A, Lebbé C, Leiter U, Longo C, Malvehy J, Moreno-Ramirez D, Nathan P, Pellacani G, Saiag P, Stockfleth E, Stratigos AJ, Van Akkooi ACJ, Vieira R, Zalaudek I, Lorigan P, Mandala M; European Association of Dermato-Oncology (EADO), the European Dermatology Forum (EDF), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics - Update 2024. *Eur J Cancer.* 2025 Jan 17;215:115152. doi: 10.1016/j.ejca.2024.115152. Epub 2024 Nov 28. PMID: 39700658.
12. Pérez García MP, Mateu Puchades A, Sanmartín Jiménez O. Perineural Invasion in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2019 Jul-Aug;110(6):426-433. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2018.10.006. Epub 2019 Apr 15. PMID: 31000135.
13. Endo Y, Tanioka M, Miyachi Y. Prognostic factors in cutaneous squamous cell carcinoma: is patient delay in hospital visit a predictor of survival?. *ISRN Dermatol.* 2011;2011:285289. doi:10.5402/2011/285289
14. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010 Mar 19;140(6):883-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025. PMID: 20303878; PMCID: PMC2866629.

15. Templeton AJ, McNamara MG, Öeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014 May 29;106(6):dju124. doi: 10.1093/jnci/dju124. PMID: 24875653.
16. Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N, Thomas S, Lorton C. C-Reactive Protein Is an Important Biomarker for Prognosis Tumor Recurrence and Treatment Response in Adult Solid Tumors: A Systematic Review. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143080. Published 2015 Dec 30. doi:10.1371/journal.pone.0143080

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

*Adresa de corespondență:* Adam Iris-Iuliana  
Spitalul "Sf. Constantin", Brașov  
Dental Elite Brașov  
e-mail: adamirisiuliana@gmail.com

*Correspondance address:* Adam Iris-Iuliana  
"Sf. Constantin" Hospital, Brașov  
Dental Elite, Brașov  
e-mail: adamirisiuliana@gmail.com